Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Das Verhalten einiger Parameter des Lipidstoffwechsels unter Flunitrazepam-Prämedikation bei kieferchirurgischen Eingriffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Stephan Keller
aus Schwäbisch Hall

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

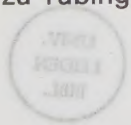
https://archive.org/details/IA41536520_0012

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

Das Verhalten einiger Parameter des Lipidstoffwechsels unter Flunitrazepam-Prämedikation bei kieferchirurgischen Eingriffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen



vorgelegt von

Stephan Keller
aus Schwäbisch Hall

1978

Dekan: Professor H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller
(Professor Dr. Dr. N. Schwenzer)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: L. Spengler Neustetten-Remmingsheim

Ich danke Herrn Professor Dr.Heller und Herrn Oberarzt Dr.Vontin für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Danken möchte ich auch den Medizinisch-Technischen Assistentinnen Frau Wundt und Frau Kuhnle für die freundliche Unterstützung beim experimentellen Teil der Arbeit.

Vorwort

Die zur vorliegenden Arbeit notwendigen Untersuchungen wurden mit Einverständnis und großzügiger Unterstützung von Herrn Prof.Dr.Dr. Schwenzer an Patienten der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen vorgenommen.

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG 1

B. ALLGEMEINER TEIL 5

I. Flunitrazepam in der Literatur 5

a) Kreislauf 6

b) Atmung 7

c) Amnesie 8

II. Fettstoffwechsel 12

a) Allgemein 12

b) Regulation 13

c) Parameter des Lipidstoffwechsels 15

III. Material und Methodik 18

a) Patientengut 18

b) Prämedikation 18

c) Material 19

d) Methodik 19

C. ERGEBNISSE 22

I. Statistische Auswertung 22

II. Ergebnisse des Wilcoxon-Testes 23

a) Gesamtcholesterin 23

b) Freies Cholesterin 23

c) ß-Lipoproteide 24

d) Phosphatide 24

e) Anorganisches Phosphat 25

III. Ergebnisse nach dem U-Test 27

a) Geschlechtsspezifität 27

b) Altersabhängigkeit 27

IV. Klinische Parameter 29

D. DISKUSSION 31

E. ZUSAMMENFASSUNG 43

F. TABELLARISCHER ANHANG 45

G. GRAPHISCHER ANHANG 64

H. LITERATURVERZEICHNIS 81

A. Einleitung

Seit Claude Bernard Morphin zur Vorbereitung des Patienten vor Inhalationsnarkosen verwendet hat, ist die Prämedikation ein obligatorischer Bestandteil der Anästhesie geworden (81).
Diese medikamentöse Vorbereitung eines Patienten wird heutzutage nicht nur am Operationstag selbst durchgeführt, sondern auch schon am Abend vorher und hat folgenden Zweck:

a) Psychisch zu dämpfen
b) Reflexdämpfung
c) Nebenwirkungen der Narkotika (Sekretionssteigerungen usw.) abzuschwächen.
d) Narkosemittelverbrauch zu vermindern

Lange Zeit war die Morphin-Atropin-Kombinationsspritze die klassische Prämedikation; Morphin hat eine analgetische und euphorisierende Wirkung und verändert die psychische Einstellung zum Schmerz stark, während Atropin vagolytisch wirkt, das heißt, die Speichelsekretion mindert, für eine Hemmung beziehungsweise Beseitigung des Laryngo- und Bronchospasmus sorgt und Schutz vor Bradycardien bietet. Der atemdepressorische Effekt von Morphin wird bei dieser Kombination in Kauf genommen.
Zu den weiteren unangenehmen Nebenwirkungen des Morphins und seiner Verwandten (Pantopan, Dilaudid, Eucodal, Polamin etc.) zählen ferner Erbrechen und der depressive Effekt auf Kreislauf, Stoffwechsel, Diurese, Darmtätigkeit und Drüsensekretion (38).
Das synthetische Morphinderivat Pethidin (Dolantin), das spasmo-

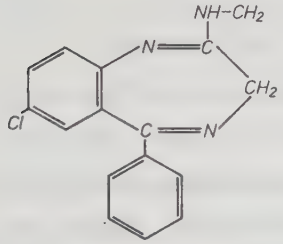
lytische Eigenschaften mit einer morphinähnlichen, analgetischen Komponente verbindet, wurde ebenfalls lange Zeit zur Prämedikation auch in Verbindung mit Scopalamin anstatt Atropin angewendet. Allerdings findet heutzutage hauptsächlich Dolantin spezial Anwendung wegen seines geringeren atemdepressiven Effektes. Neben den Barbitursäurederivaten (z.B. Luminal, Veronal) mit ihrer sedativen und peripher spasmolytischen Wirkung, die aber kein Analgetikum ersetzen, da sie reine Schlafmittel sind und die wie die Opiate atemdepressiv wirken, haben vor allem Phenothiazinderivate einen festen Platz in der Narkose- bzw. Operationsvorbereitung gewonnen.

Hier sind es Promethazin (Atosil) mit seiner hypnotischen sedierenden, vagolytischen und histamininhibitorischen Wirkung in Kombination z.B. mit Dolantin oder Trifluopromazin (Psyquil) mit vorwiegend sedierenden und antiemetischen Eigenschaften, die Anwendung finden.

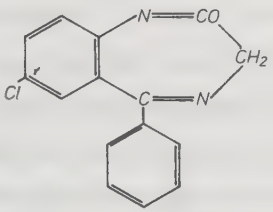
Nach Einführung der Neuroleptanalgesie 1959 durch DE CASTRO, MUNDELEER hielt eine neue Wirkstoffkombination, bestehend aus einem Neuroleptikum und einem Analgetikum in Form von Thalamonal und Atropin, Einzug in die Prämedikation. Diese Kombination war ursprünglich als Testdosis gedacht.

In der Tübinger Anästhesieabteilung drängten sich neben den schon angeführten Phenothiazinderivaten, Opiaten, Barbituraten und Belladonnaalkaloiden die Gruppe der Benzodiazepine in den letzten Jahren in den Vordergrund. Hier waren es Chlordiazepoxid und vor allem Diazepam mit seinen zentral sedierenden, neurovegetativ stabilisierenden und deutlich muskelrelaxierenden Eigenschaften,

die bald einen festen Platz in der Anästhesie z.B. in Form von Diazepam-Fortral bei der Analgosedierung,einnahmen.

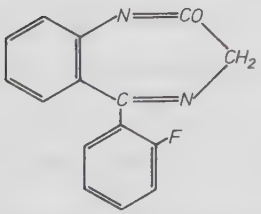


CHLORDIAZEPOXID

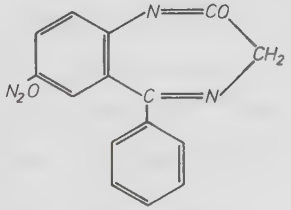


DIAZEPAM

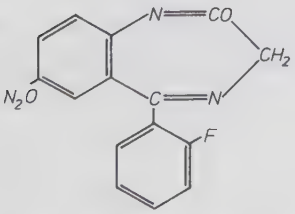
Die Weiterentwicklung der Benzodiazepine, über das erste mit Fluor substituierte Präparat, dem Flurazepam, und dem an der 7. Stelle mit einer Nitrogruppe substituierten Nitrazepam, führte schließlich zur Entwicklung von Flunitrazepam, einem Präparat, das die Molekularstruktur beider vorgenannter Benzodiazepine enthielt, durch Substitution der Grundstruktur mit einem Fluoratom und einer Nitrogruppe.



FLURAZEPAM



NITRAZEPAM



FLUNITRAZEPAM (Ro-5-4200)

Nach eingehenden pharmakologischen Prüfungen und zahlreichen Tierversuchen der Herstellerfirma wurde dieses neue Benzodiazepinderivat der klinischen Prüfung übergeben und in der vorliegenden Arbeit als i.v.-Prämedikationsmittel angewendet.
Nachdem durch die Prämedikation die psychischen Einflüsse und damit die somatischen Auswirkungen, die auf die Anästhesie antagonistisch wirken und sie erschweren, präoperativ gedämpft werden sollen, um einen ausgewogenen Stoffwechsel zu erhalten, war es nun Ziel dieser Arbeit, mögliche Auswirkungen von Flunitrazepam auf den Lipidstoffwechsel als sehr wichtigen Teil des Energiestoffwechsels zu untersuchen.

B. Allgemeiner Teil

I. Flunitrazepam in der Literatur

Der derzeitige Stand der Untersuchungen über das Hypnoticum Flunitrazepam beruht in der Hauptsache auf Schlafstudien und klinischen Beobachtungen über Wirkung beziehungsweise Messungen von Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck bei der Anwendung als Prämedikationsmittel oder zur Narkoseeinleitung.

So wurden von J. MONTI et al. (59) Schlafstudien an schlafgestörten Patienten durchgeführt.
Zwölf chronisch schlafgestörte Patienten (sechs Männer und sechs Frauen) im Alter zwischen 25 und 62 Jahren, die schon länger an ihren Schlafstörungen litten, aber sonst gesund waren, bekamen Dosen von 2 - 4 mg Flunitrazepam oral. Bei 10 von 12 Patienten hatte dies deutliche schlafinduzierende und -aufrechterhaltende Wirkung, führte zu einer Erhöhung der EEG-Frequenzen, zu einem Anwachsen der NREM- (non rapide eye-movement) Schlafphasen bzw. zu depressiven Auswirkungen auf die REM-Schlafphasen. Bestätigung finden diese Aussagen in der Schlafstudie von J. MONTI et al. (60) an "normalen" Patienten, mit einer Dosis von 2 mg per os.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch KALES et al. 1970 (42) in ihren vergleichenden Schlafstudien mit Diazepam, Chlordiazepoxid, Flurazepam und auch Flunitrazepam, was den Schluß nahelegt, daß die Benzodiazepine einen gemeinsamen Wirkungsmechanismus haben. Verschiedene Autoren (POLC et al.), (HAEFELY et al.) deuten den

Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine mit einer Verstärkung synaptischer Hemmechanismen auf verschiedenen Ebenen des ZNS und hierbei auch nicht auf alle inhibitorischen Synapsen, sondern nur auf jene, bei denen γ-Aminobuttersäure als inhibitorischer Transmitter nachgewiesen ist oder vermutet wird (32, 66).

Die meisten klinischen Untersuchungen über Flunitrazepam befaßten sich, neben der Frage der Eignung des Medikaments als Prämedikationsmittel damit, mögliche Auswirkungen auf Blutdruck, Pulsfrequenz und Atemfrequenz, also pulmonalen und cardiovaskulären Effekten zu untersuchen, weil die meisten Narkotika Atmung und Kreislauf erheblich verändern (siehe Einleitung).

a) Kreislauf:

Ein geringer Blutdruckabfall und eine leichte Tachykardie als Ausdruck einer peripheren Vasodilatation wurde hierbei von P. KURKA (50) angegeben, der 183 Narkosen auswertete, bei denen in 181 Fällen zwischen 1 und 2 mg Ro-5-4200 zur intravenösen Einleitung und in 2 Fällen als Ergänzung zur intravenösen Ketamineinleitung gegeben wurde.

Den systolischen Blutdruckabfall gab er mit -8,3 % bis -1,6 % an, der diastolische schwankte bei seinen Untersuchungen zwischen -2,8 % bis +4 %.

Dieser leichte Blutdruckabfall wurde von anderen Autoren bestätigt (STOVNER et al. (84), COLEMAN (11), DUNDEE (18) und fand sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wieder.

Über die Pulsfrequenz gibt P. KURKA (50) doppelt so häufig Anstiege wie Abfälle an.
UNGERER, ERASMUS (88) fanden Pulsfrequenzänderungen von + 4,7 % bis - 1,1 %.
DE CASTRO stellte bei 110 Fällen eine Verminderung der Pulsfrequenz um 6 % fest (14).

Bei anderen Autoren schwanken die Aussagen zwischen Pulsfrequenzabfall (STOVNER, ENDRESEN (84), einer Erhöhung um 17 % (COLEMAN (11)), und relativ unveränderter Pulsfrequenz (W.K. MARTI (56)).

b) Atmung:

Die Untersuchungsergebnisse über die Atemfrequenz waren ebenfalls nicht einheitlich.
P. KURKA (50) fand die Atmung nur bei höherer Dosierung gering beeinflußt.
A. J. COLEMAN (11), der in seinen Untersuchungen den Patienten 2 - 3 mg Ro-5-4200 intravenös injiziert hatte, gab ebenfalls eine unveränderte Atemfrequenz an.
DÖNICKE dagegen berichtete in einem Vortrag auf einer internationalen Anästhesistentagung in Bremen 1974 von Fällen einer respiratorischen Depression, in einigen Fällen sogar von kurzzeitiger Apnoe bei einer Dosierung von 0,03 mg/kg Körpergewicht und 60 sec. Injektionszeit (40).
A. BENKE et al. (4) untersuchten den Einfluß von Flunitrazepam auf die Atmung an elf lungengesunden Probanden durch Messung der Atemvolumina und Blutgasanalysen. Es traten dabei nach Applikation von 0,03 mg Flunitrazepam/kg intravenös während zweier Minuten

mehrfach Perioden einer typischen Hypo-/Hyperventilation auf, denen eine ruhige Schlafatmung nachfolgte; die Wirkungsdauer betrug 20 Minuten. Apnoe wurde bei keinem Probanden durch Flunitrazepam ausgelöst.

DIECKMANN et. al. (15) wandten Flunitrazepam zur Narkoseinduktion an und untersuchten dann ebenfalls den Einfluß von Flunitrazepam auf die Atmung.
Die Patienten waren hierbei mit 25 - 30 mg Promethazin zwei bis drei Stunden vor der Operation prämediziert worden, 45 Minuten präoperativ wurde Atropin injiziert, manchmal mit Pentazocin kombiniert.
Die Narkoseinduktion erfolgte dann durch langsame Injektion von Flunitrazepam (0,4 - 0,5 mg/min.) in einer Dosis von 0,5 - 2,0 mg. Die Narkose wurde mit einem Stickoxydul-Sauerstoffgemisch fortgesetzt, bei manchen Patienten zusätzlich noch mit Halothan 0,5 - 0,7 Vol%. Bei größeren Operationen wurde relaxiert und kontrolliert beatmet.
Die blutgasanalytischen Untersuchungen und respirographischen Aufzeichnungen zeigten, daß die intravenöse Verabreichung von Flunitrazepam zu einer meßbaren Atemdepression führte, die aber abhängig von der verabreichten Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit war.

c) Amnesie:

STOVNER, ENDRESEN, ÖSTERUD (84) beschrieben, daß bei ihren Untersuchungen an Frauen, die sich kleineren chirurgischen Eingriffen unterziehen mußten und zwischen 1 - 3 mg Flunitrazepam injiziert

bekamen, im Vergleich zu Testgruppen, die Diazepam injiziert bekamen, zwar ebenfalls eine Amnesie vorhanden sei, bei Diazepam aber die Amnesie nicht so umfangreich gewesen sei, was auch DUNDEE (18) feststellte.

Eine weitere Aussage über den amnesierenden Effekt von Flunitrazepam ergibt eine Untersuchung von FREUCHEN et al. (22), der an 140 Frauen, die einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen ließen, feststellen wollte, ob die Nebenwirkungen nach Ketaminanästhesie wie Blutdrucksteigerung, Herzfrequenzanstieg oder haluzinatorische Zustände in der Aufwachphase bei intravenöser Zugabe von Flunitrazepam noch genauso auftreten oder nicht.
Ketamin wurde in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht gegeben, falls nötig noch zusätzlich 1 mg/kg, in Kombination mit 2 mg Flunitrazepam einerseits oder mit einem Placebo.
Gleichzeitige Injektion von Ketamin und Flunitrazepam ergaben einen deutlichen Rückgang der motorischen Unruhe während der Aufwachphase. Zudem wurde eine signifikant häufigere Amnesie für Träume festgestellt als bei alleiniger Ketamininjektion. Patienten, die sich an Träume erinnerten, gaben diese als unangenehmes Erlebnis an. Allerdings wurde nicht geprüft, ob diese Patienten, die sich unter diesen Umständen an ihre Träume erinnerten, auch normalerweise Träume haben.
Der Einfluß auf die Pulsfrequenz und den systolischen bzw. diastolischen Blutdruck war bei der kombinierten Injektion von Flunitrazepam und Ketamin ebenfalls geringer als bei Ketamin allein.

An 29 gesunden, freiwilligen Studenten wurde von K. KORTILLA et al. (47) die amnestische Wirkung von Flunitrazepam bei Dosen von 0,01 mg/kg Körpergewicht, 0,02 mg/kg und 0,03 mg/kg ebenfalls untersucht.
Unmittelbar nach Injektion der jeweiligen Dosis Flunitrazepam wurden die Probanden in den Bauch gezwickt.
Bei jeder der drei verschieden hohen Dosierungen zeigten die Probanden Abwehrreaktionen (je nach Dosierung unterschiedlich stark ausgeprägt).
Trotz der Tatsache, daß alle Probanden dieses "Bauchkneifen" nach jeder Dosis Flunitrazepam wahrgenommen hatten, konnte sich keiner mehr nach zwei Stunden daran erinnern.

In einer Untersuchung von DÖNICKE, KUGLER und LAUB (48), die amnestische Episoden bei verschiedenen gesunden Probanden nach Anwendung von Propanidid und Thiopental bzw. Flunitrazepam erfaßten und auswerteten, kam dieser Effekt ebenfalls zum Ausdruck.
DÖNICKE et al. (48) sahen diese amnestischen Episoden ausgelöst durch metabolisch toxische Einflüsse der angewandten Narkotika und Psychopharmaka auf den Metabolismus der Ganglienzellen, was ihrer Meinung nach zu einer Störung der Memorisation oder Speicherung von Wahrnehmungen im Gedächtnis führen solle.
Der auffälligste Unterschied zwischen einer Amnesie nach Propanidid oder Thiopental und den Benzodiazepinen liegt nach VONTIN (91) darin, daß außer bei den Benzodiazepinen eine enge Korrelation zwischen Bewußtlosigkeit und Amnesie besteht. Die Benzodiazepine bewirken eine Amnesie, die noch anhalten kann, wenn der Patient nach klinischen Kriterien kooperativ, ansprechbar und

ohne neurologische und psychische Störungen zu sein scheint.
In klinischer Hinsicht wirkte sich diese Tatsache nach Meinung mehrerer Autoren (90, 22, 47, 1, 50, 56, 84) insofern positiv aus, als sie den Patienten die Zeit von der Prämedikation bis zum Eingriff auf angenehme Weise verkürzte.
Bei ambulanten Patienten scheint jedoch bei der Anwendung von größeren Dosen Benzodiazepinen, vor allem im Hinblick auf die Fahrtüchtigkeit, Vorsicht geboten zu sein.
KORTILLA (47) brachte dies dadurch zum Ausdruck, daß er nach Applikation von 0,01 mg/kg Flunitrazepam sechs Stunden Fahrverbot für nötig hielt, bei Dosen von 0,02 bzw. 0,03 mg/kg vierundzwanzig Stunden.

II. Lipidstoffwechsel

a) Allgemein:

Im Rahmen des menschlichen Stoffwechsels nimmt der Lipidstoffwechsel einen wichtigen Platz ein. Die Blutlipide, die mit Ausnahme der essentiellen Fettsäuren und der fettlöslichen Vitamine (A, D, E, K), deren Zufuhr mit der Nahrung notwendig ist, alle im menschlichen Organismus synthetisiert werden können, spielen eine große Rolle im Bau- und Energiestoffwechsel des Körpers (80) und zwar einmal als Energielieferanten in Form der FFS, zum andern als Energiereserve in Form von Speicherfett. Während der menschliche Körper selbst bei optimaler Ernährung nur maximal 350 g Glykogen speichern kann, beträgt dieser Wert für Triglyceride 10 kg (16). Die freien Fettsäuren (FFS), die im Serum an Albumin gebunden, transportiert werden, bilden zwar mit 8 - 20 mg/100 ml die mengenmäßig kleinste Lipidfraktion des Serums, weisen jedoch mit einer Halbwertszeit von 2 - 4 Minuten die größte Umsatzrate aller Serumlipide auf (80).
Im Nüchternzustand entstammen die FFS fast ausschließlich dem Fettgewebe, das zu 60 - 85 % aus Fett besteht, wovon 90 - 99 % Triglyceride sind, während nach fetthaltigen Mahlzeiten über 10 % der FFS aus dem Nahrungsfett entstammen. Die Fettsäuren des Fettgewebes werden teils lokal, teils hepatisch synthetisiert (80).

Zentrale Schaltstelle des Lipidstoffwechsels ist die Leber, in deren Zellen anabole und katabole Stoffwechselvorgänge nebeneinander ablaufen, die in einem Gleichgewicht miteinander stehen, das je nach Nahrungsangebot beziehungsweise Energiebedarf des

Körpers mehr zu einer Seite verschoben sein kann (65).
Große Bedeutung hat ferner das Fettgewebe durch seine Fettspeicherfunktion. Die Fettgewebszellen haben die Eigenschaft, aus α-Glyzerophosphat, einer Vorstufe des Glyzerins, und aus langkettigen Fettsäuren Triglyzeride zu bilden. Die Fettsäuren werden entweder in den Fettgewebszellen synthetisiert oder entstammen im Blut zirkulierenden Lipoproteiden, aus denen in Zellnähe durch eine spezifische Lipoproteidlipase freie Fettsäuren abgespalten werden (85).
Das α-Glyzerophosphat, das im Fettgewebe nicht synthetisiert werden kann, entstammt dem Kohlenhydratstoffwechsel und weist somit schon auf enge Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel hin.
Die erforderlichen Konzentrationen sämtlicher Plasmalipidfraktionen werden durch ein Regulationssystem aufrechterhalten, das zentral, vegetativ und hormonell gesteuert wird.
Diese Konzentrationen unterliegen zwar physiologischerweise von Mensch zu Mensch großen Schwankungen, bleiben aber individuell weitgehend konstant (65).

b) Regulation:

Die Regulationsmechanismen setzen ein, wenn aus irgendwelchen Gründen das physiologische Gleichgewicht gestört ist. Dies kann bedingt sein durch Hunger oder Voraussetzungen, die zu einer sympathikoadrenomedullären Ausschüttung führen, wie etwa Schreck, Furcht, Stress (PEZOLD) (65). Während bei Hungersituationen die Lipolyse durch nichtadrenergische Mechanismen in Gang gesetzt wird, spielt bei letzterem die Ausschüttung der Katecholamine

Adrenalin und Noradrenalin als Neurotransmitter des sympathischen Nervengewebes durch ihre lipolytische Wirkung auf das Fettgewebe eine entscheidende Rolle.

Zentraler Punkt ist hierbei die Adenylcyclase, ein Enzym, das, durch die Katecholamine aktiviert, die Umwandlung von ATP zu 3', 5' cyklischem AMP katalysiert. Dieses 3', 5' cyklische AMP wiederum aktiviert eine spezifische Lipase, welche die damit verbundene Freisetzung von freien Fettsäuren und Glyzerin in den Fettgewebszellen bewirkt (5).

Ein Teil der freien Fettsäuren wird nun wiederverestert, da Adrenalin auch gleichzeitig die Produktion von α-Glyzerophosphat anregt. Ein weiterer Teil wird in die Peripherie abtransportiert und verbrannt, da ja sämtliche Organe bis auf das ZNS, das kohlehydratabhängig ist, freie Fettsäuren direkt aufnehmen können. Der letzte Teil wird schließlich als Bausteine für die Synthese anderer Verbindungen verwendet.

Das Adenylatsystem wird ebenfalls von ACTH, Glykagon, TSH, STH mobilisiert, Hormonen, die also alle lipolytische Wirkung haben (80).

Hemmend auf den Fettstoffwechsel wirken Insulin, Prostaglandine und sympathikolytische Substanzen (75).

Bedeutendstes Agens ist das Insulin, das in dreifacher Hinsicht auf den Lipidstoffwechsel wirkt. Einmal beschleunigt es die Glykolyse in der Leber und speziell im Fettgewebe durch seine Wirkung auf die Schrittmacherenzyme und begünstigt so durch die damit verbundene Freisetzung von Acetyl-Co A und α-Glyzerophosphat die Fettsäuresynthese und Triglyzeridveresterung. Dann wirkt es direkt antilipolytisch über eine Hemmung des Adenylatsystems, in-

dem es einerseits Adenylcyclase bremst, andererseits durch die Aktivierung der Phosphodiesterase einen Abbau des 3', 5' cyklischen AMP induziert. Schließlich entstehen von der Insulinwirkung auf die Lipolyse und Lipogenese abhängig Stoffwechselzwischenprodukte, die als Enzymhemmstoffe wirken und die Lipogenese und die direkte Glukoseoxidation fördern (5).
Am Beispiel der Insulinwirkung wird die enge Beziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel am deutlichsten und zeigt, daß man den Lipidstoffwechsel eigentlich nicht isoliert betrachten kann.

c) Parameter des Lipidstoffwechsels

Neben den schon erwähnten freien Fettsäuren mit einer Umsatzrate von etwa 160 g/Tag (9) und den Triglyzeriden, die als Energielieferanten beziehungsweise als Energiereserve eine Hauptrolle im Fettstoffwechsel spielen, muß auch noch auf die Bedeutung weiterer wichtiger Blutlipidfraktionen wie Cholesterin, Phosphatide, anorganisches Phosphat und Lipoproteide eingegangen werden.
Die Phosphatide oder auch Phospholipoide, darunter fallen die Glyzerophosphatide und das Sphingomyelin, sind in fast allen Zellen als Bestandteil der Zellmembranen enthalten. Das Nervengewebe ist besonders reich daran.
Chemisch handelt es sich um Phosphorsäurediester. Die Phosphorsäure ist einerseits mit Glyzerin oder Sphingosin, andererseits mit Cholin, Colamin, Serin oder Inosit verestert.
Hauptsyntheseort ist die Leber, in der 90 % gebildet werden. Mobilisation und Elimination aus dem Blut erfolgt ebenso über die Leber wie die Regulierung des Phosphatidspiegels nach dem homöo-

statischen Prinzip. Die Leber scheidet nämlich die gleiche Menge Phosphatid ins Blut ab, wie sie aus dem Blut aufnimmt und abbaut (65).

Das anorganische Phosphat, das für die Bildung der energiereichen Phosphorsäureester, hier vor allem das ATP, benötigt wird, die eine große Rolle bei vielen Stoffwechselvorgängen spielen, wie Glykolyse, Nucleinsäurestoffwechsel und auch Phosphatidsynthese, muß durch die tägliche Nahrung aufgenommen werden. Sein Blutspiegel wird, durch das Parathormon gesteuert, in engen Grenzen ständig auf gleichem Niveau gehalten.
Die Hauptmenge an energiereichen Verbindungen wird dabei über die Atmungskettenphosphorylierung gebildet.

Wichtigster Umsetzungsort im Cholesterinstoffwechsel ist ebenfalls die Leber. Hier läuft Synthese, Regulation und Ausscheidung des Cholesterins ab. Wie die Triglyzeride entstammt es einerseits der Nahrung, andererseits der körpereigenen Synthese aus aktivierter Essigsäure (75). Zwei Drittel liegen dabei in mit Fettsäuren veresterter Form vor, ein Drittel in freier Form. Die Funktion des Cholesterins beruht auf seiner Eigenschaft als struktureller Bestandteil von Körpergeweben, als lösungsvermittelnder Bestandteil von Lipoproteiden und als Vorstufe für Steroidhormone und Gallensäuren.
Die Höhe des Plasmacholesterinspiegels ist stark abhängig von der exogen zugeführten Cholesterinmenge (80).

Die Bedeutung der Lipoproteide liegt in der Vehikelfunktion für die Blutlipide, die, da wasserunlöslich, an ein Proteid gebunden,

im Blut transportiert werden können (80). Durch Elektrophorese und Ultrazentrifugation wurde festgestellt, daß sie in vier verschiedenen Formen unterschiedlicher Dichte vorkommen und prozentual unterschiedliche Anteile einzelner Blutlipidfraktionen besitzen. Auf diese Weise können die verschiedenen Blutlipide rasch an jeden Ort des Körpers gelangen und je nach Bedarf auf Grund der Oberflächenaktivität der Lipoproteide ins Gewebe abgegeben werden (65).

III. Material und Methodik

a) Patientengut

Die Untersuchungen wurden an 32 Patienten durchgeführt. Diese gliederten sich in 15 weibliche Personen im Alter zwischen 17 und 76 Jahren und 17 männliche Personen zwischen 7 und 76 Jahren auf. Bei der Auswahl des Patienten wurden keine bestimmten Anforderungen gestellt. Es handelte sich durchweg um organisch gesunde Menschen, an denen kiefer- beziehungsweise gesichtschirurgische Eingriffe vorgenommen werden sollten.

b) Prämedikation

Die Probanden wurden etwa 1 1/2 Stunden vor Operationsbeginn in den Op-Saal gebracht und mit Flunitrazepam i.v. prämediziert. Die Dosierung bewegte sich zwischen 0,01 mg/kg und 0,018 mg/kg. Die Dosis pro Patient war nicht einheitlich, sondern richtete sich nach dem Wirkungsgrad bei den einzelnen Patienten.
Primär wurden 0,2 mg injiziert, dann wurde eine Pause von 20 - 60 sec. eingelegt, um die Wirkung des Medikaments abzuschätzen. Danach wurden je nach Wirkungsgrad 0,2 mg pro 20 sec. nachinjiziert. Eine gelegentliche Reizung der Vene während der Injektion wurde so ebenfalls weitgehendst vermieden.

Für die Untersuchung wurden drei Blutentnahmen aus Cubitalvenen vorgenommen:

1. Unmittelbar vor der Injektion.
2. 5 Minuten nach der Injektion.
3. 1 Stunde nach der Injektion.

Bei einem Patienten konnte die dritte Abnahme nicht durchgeführt werden, da der vorzeitige Operationsbeginn und die damit verbundene Narkoseeinleitung diese verhinderte.
Die Blutproben wurden unmittelbar nach Abnahme zentrifugiert und die Seren bei - 4 Grad Celsius im Kühlschrank aufbewahrt. Die Untersuchungen wurden im allgemeinen nach 24 Stunden durchgeführt.
Folgende Parameter wurden untersucht:

Gesamtcholesterin
Freies Cholesterin
ß-Lipoproteide
Phosphatide
Anorganisches Phosphat

c) Material

Zu sämtlichen Laboruntersuchungen wurden Reagentien der Firma Böhringer Mannheim verwendet.
Hierbei wurden die Analysen der Seren aller drei abgenommenen Blutproben eines Patienten immer gleichzeitig in einer Testreihe durchgeführt.
Ferner wurde ein Testserum mit bekannter Lipidkonzentration bei jeder Untersuchung zur Kontrolle mitgeführt.

d) Methodik

Gesamtcholesterin (Normalwert: 180 - 250 mg/100 ml)
Der Bestimmung des Gesamtcholesterins liegt die Methode nach PEARSON, STERN und MC GAVACK (64) zugrunde. Hierbei tritt bei Zugabe von Schwefelsäure zu einem Cholesterin-Essigsäureanhydrid-

gemisch eine blaugrüne Färbung auf (Liebermann-Burchard'sche Farbreaktion), die der in der Probe enthaltenen Cholesterinmenge proportional ist. Die Extinktion der Proben und des Standards werden in einem Photometer bei 578 nm gegen einen Leerwert gemessen. Den tatsächlichen Cholesteringehalt erhält man rechnerisch im Vergleich mit dem Standardwert.

Freies Cholesterin (Normalwert: 35 - 90 mg/100 ml)
Die Bestimmung des freien Cholesterins wird nach der von H. H. LEFFLER (52) angegebenen Methode durchgeführt. Dabei werden im ersten Schritt durch Zugabe von Isopropylalkohol zur Serumprobe die Serumproteine ausgefällt und gleichzeitig das Gesamtcholesterin extrahiert.
Ein Teil des abzentrifugierten Überstandes wird daraufhin zur Ausfällung des freien Cholesterins mit Digitoninlösung versetzt. Der entstandene Niederschlag aus freiem Cholesterin wird wie in der Bestimmungsmethode für Gesamtcholesterin weiterbehandelt.

Verestertes Cholesterin
Das veresterte Cholesterin läßt sich aus den Werten für das Gesamtcholesterin und das freie Cholesterin durch Subtraktion errechnen.

ß-Lipoproteide (Normalwert: 360 - 640 mg/100 ml)
Die ß-Lipoproteide werden mit Hilfe eines Calziumchlorid-Heparin-Natriumchloridgemisches nach der Methode von M. BURSTEIN und J. SAMAILLE (8) ausgefällt und nach Zentrifugieren und Dekantieren des Überstandes wie das Cholesterin bestimmt, das sie zu 35 % enthalten.

Phosphatide (Normalwert: 150 - 250 mg/100 ml)

Zur Bestimmung des Phosphatid-Phosphors wird die von D. B. ZILVERSMIT et al. (90) angegebene Methode angewandt. Nach vorhergehender Phosphatidfällung mit Trichloressigsäure und anschließender Zentrifugation wird der Niederschlag der Probe zur Phosphatidbestimmung benutzt, der Überstand zur Analysierung des anorganischen Phosphats.

Der Probenanteil mit dem Phosphatidpräzipitat wird anschließend mit 70 %iger Perchlorsäure und Wasserstoffperoxid oxidativ aufgeschlossen.
Anschließendes Versetzen mit einer Ammoniummolybdat-Vanadat-Verbindung erzeugt eine Komplexverbindung mit gelblicher Färbung, deren Intensität dem enthaltenen Phosphatidphosphor proportional ist und im Photometer bestimmt werden kann.
Im Vergleich mit dem Standardwert kann der Phosphatidphosphor und letztlich auch der Phosphatidwert ermittelt werden.

Anorganisches Phosphat (Normalwert: 2,5 - 5 mg/100 ml)

Das anorganische Phosphat wird aus dem Überstand der Probe für die Phosphatidbestimmung analysiert.
Ohne vorhergehende Oxidierung wird der Überstand sofort mit Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat versetzt. Die Intensität der entstehenden gelbgefärbten Komplexverbindung wird daraufhin im Photometer bestimmt und ist das Maß für den Gehalt an anorganischem Phosphat.
Mit dem Extinktionswert wird dann der anorganische Phosphatgehalt errechnet.

C. Ergebnisse

I. Statistische Auswertung

In der statistischen Auswertung wurden der Wilcoxon-Test und der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Mit dem Wilcoxon-Test wurde für jeden einzelnen Parameter festgestellt, ob sich von einer Blutabnahmezeit zur anderen, also vom Ausgangswert (= Blutabnahme 1) zum 5-Minutenwert (= Blutabnahme 2) beziehungsweise von Blutabnahme 1 zum Stundenwert (= Blutabnahme 3) eine Veränderung des Serumlipidgehaltes in der Probe ergab.
Der Wilcoxon-Test wurde bei dieser Arbeit dem t-Test nach Student vorgezogen, da die Meßwerte nicht in Normalverteilung vorlagen.
Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % zugrunde gelegt, entsprechend einer Signifikanzschranke von z = 1,96.
Mit dem U-Test nach Mann und Whitney wurde geprüft, ob zwischen den jeweiligen Werten der männlichen und weiblichen Patienten innerhalb einer Blutabnahme, das heißt Blutabnahme 1, 2 oder 3, ein signifikanter Unterschied bestand.
Ebenfalls mit dem U-Test wurden verschiedene Altersgruppen miteinander verglichen, um eine eventuelle Altersabhängigkeit zu ermitteln.

II. Ergebnisse des Wilcoxon-Testes

a) Gesamtcholesterin

Von der Blutabnahme 1 zur Blutabnahme 2 fielen die Werte von 25 Probanden um durchschnittlich 15 % ab, bei 5 Probanden ergab sich ein Anstieg des Cholesteringehaltes um 8 % und bei 2 Probanden blieben die Werte gleich.
Dieser Abfall war mit z = 3,651 signifikant.
Im Vergleich der Werte von Blutabnahme 2 zu Blutabnahme 3 stiegen in 22 Fällen die Werte um 8 % an und sanken in 9 Fällen um 9 % ab. Dieser Anstieg überschritt mit z = 1,862 nicht die Signifikanzschranke.
Ein Abfall bei 19 Probanden um 14 % und ein Anstieg um 5,5 % bei 11 Probanden - ein Wertepaar war gleich -, ergab sich bei der Gegenüberstellung der Serumcholesterinwerte der ersten und der dritten Blutabnahme. Statistisch war der Abfall mit z = 2,478 signifikant.

b) Freies Cholesterin

Beim Vergleich des Gehalts an freiem Cholesterin der Blutabnahme 1 und 2, lagen die Werte von 24 Patienten um 15 % niedriger, die von 7 Patienten um etwa 14 % höher. Ein Wert blieb unverändert. Dieser Abfall war mit z = 3,077 signifikant.
Keine Signifikanz mit z = 1,039 ergab der Vergleich der Werte von Blutabnahme 2 zu Blutabnahme 3. Es stiegen 20 Werte um durchschnittlich 13 % an, 10 Werte fielen um etwa 14 % ab, ein Wert blieb gleich.
Signifikant war das Ergebnis, das die Gegenüberstellung der Werte von Blutabnahme 1 zu Blutabnahme 3 erbrachte. Hier erhöhte

sich der Spiegel der gemessenen Serumlipidfraktionen bei 9 Probanden um 13 % und sank bei 20 Probanden um etwa 21 %. Zwei Wertepaare blieben unverändert.
Statistisch war der Abfall mit z = 2,314 signifikant.

c) ß-Lipoproteide

Beim Ergebnisvergleich der Blutabnahme 1 und 2 zeigte sich ein Absinken der Werte bei 24 Patienten um durchschnittlich 16 % und ein Anstieg bei 7 Patienten um zirka 8 %; bei einem Patienten veränderte sich der Wert nicht.
Dieser Abfall ergab eine Signifikanz von z = 3,508. Die beiden Blutabnahmewerte 2 und 3 ließen im Vergleich zueinander bei 13 Probanden einen Anstieg um 12 % und bei 16 Probanden einen Abfall um 10 % bei zwei unveränderten Wertepaaren erkennen. Bei einer Signifikanzschranke von z = 1,96 ergab der statistische Wert z = 0,303 weder für den Anstieg noch für den Abfall ein signifikantes Ergebnis.
Die Gegenüberstellung der Werte der Blutabnahme 1 und 3 brachte folgendes Ergebnis: Einen Anstieg der Werte in 3 Fällen um durchschnittlich 9 %, drei unveränderte Wertepaare und ein Absinken der Werte um 25 % bei 25 Probanden.
Dieses Absinken war mit z = 3,769 signifikant.

d) Phosphatide

Die Messungen der Phospholipoide im Serum erbrachten folgende Ergebnisse:
Im Vergleich der Werte von Blutabnahme 1 zu den Werten von Blutabnahme 2 fand bei 26 Probanden ein Abfall des Serumphosphatidgehaltes um 15 % statt, bei 5 Probanden stiegen die Werte um

durchschnittlich 11,5 % an und bei einem Probanden blieb der Wert unverändert. Dieser Abfall war mit z = 3,665 signifikant.

Die Werte der Blutabnahmen 2 und 3 gegenübergestellt, führten zu folgendem Ergebnis:
Bei 21 Patienten stiegen die Werte um durchschnittlich 18 % an, bei 10 Patienten fielen sie um durchschnittlich 12 % ab. Der Wertevergleich ergab mit z = 1,901 kein statistisch signifikantes Ergebnis.
Ebenfalls keine Signifikanz mit z = 1,265 erbrachte der Vergleich der Werte von Blutabnahme 1 und 3.
Hier wurden bei 12 Patienten ein durchschnittlicher Anstieg des Phospholipoidgehaltes um 15 % gemessen und bei 18 Patienten ein Absinken um 14 %. Bei einem Patienten blieb der Phosphatidgehalt unverändert.

e) Anorganisches Phosphat

Die Messungen des anorganischen Phosphats im Serum führten bei allen drei Vergleichspaaren zu keiner signifikanten Veränderung. Blutabnahme 1 und 2 brachte im Vergleich der Werte bei 14 Probanden einen Abfall des Phosphatgehaltes um durchschnittlich 7,5 %, bei 15 Probanden ein Ansteigen des Phosphatspiegels um etwa 11,5 %. Drei Werte waren unverändert geblieben. Es lag keine Signifikanz mit z = 0,357 vor.
Bei 17 Patienten stiegen die Werte von Blutabnahme 2 und 3 um 14 % an und fielen bei 11 Patienten um 10 % ab. Die Werte von drei Patienten zeigten keine Veränderung. Statistisch ergab dies mit z = 1,127 keine Signifikanz.

Der Vergleich der Messwerte von Blutabnahme 1 und Blutabnahme 3 führte schließlich zu dem Ergebnis, daß bei 12 Probanden ein Anstieg des Phosphatgehaltes um 13 % zu verzeichnen war und bei 10 Probanden ein Abfall um durchschnittlich 9 %. Bei zwei Probanden waren die Werte unverändert geblieben.
Der angewandte Test führte mit z = 1,546 zu keinem signifikanten Ergebnis.

III. Ergebnisse nach dem U-Test

a) Geschlechtsspezifität

Hier konnten signifikante Veränderungen nur bei Gesamtcholesterin festgestellt werden. Die Serumcholesterinwerte der Blutabnahme 2 lagen im Vergleich der 17 männlichen und 15 weiblichen Probanden bei den weiblichen Probanden um durchschnittlich 26 mg% höher (entspricht 14 %). Das bedeutete statistisch mit z = 2,1342 einen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Bei der Blutabnahme 3 ergab die Gegenüberstellung der Cholesterinwerte ebenfalls einen signifikanten Unterschied mit z = 2,1051. Hier lagen beim weiblichen Patientengut der Cholesterinwert im Mittel um 27 mg% (entspricht 14,7 %) höher.

b) Altersabhängigkeit

Bei der Untersuchung altersabhängiger Meßwertsunterschiede stellten sich signifikante Ergebnisse bei den Phosphatiden und beim anorganischen Phosphat heraus.

Phosphatide

Im Vergleich der Gruppe der 20 bis 40-jährigen mit der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Patienten zeigte sich innerhalb der Meßwerte der Blutabnahme 3 ein signifikanter Unterschied mit z = 2,1746.

Die Werte der älteren Gruppe lagen um durchschnittlich 43,1 mg% höher. Dies entsprach 19,5 %.

Anorganisches Phosphat

Bei der Gegenüberstellung der Meßwerte der Altersgruppe über 20 Jahre mit denen der Altersgruppe der 40 - 60jährigen ergaben sich bei den Blutabnahmen 1 und 2 signifikante Unterschiede. Bei der Blutabnahme 1 lagen die Meßwerte bei den jüngeren Probanden um durchschnittlich 1 mg% (entspricht 32 %) höher.

Das bedeutete mit z = 2,2607 eine signifikante Erhöhung. Ebenfalls höher und zwar um 1,3 mg% (entspricht 40,3 %), lagen die Werte der jüngeren Probanden bei der Blutabnahme 2. Hier bestand ein signifikanter Unterschied mit z = 3,0197.

Die weiteren Ergebnisse und U-Tests über Altersabhängigkeit und Geschlechtsspezifität, die keine signifikanten Unterschiede aufweisen, können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

IV. Klinische Parameter

Zu jeder Blutabnahmezeit wurden folgende klinische Parameter gemessen:

1. Atemfrequenz
2. Blutdruck
3. Puls

1) Atemfrequenz

Fünf Minuten nach der Applikation von Flunitrazepam stieg die Atemfrequenz signifikant um durchschnittlich 10 % an ($z = 2,765$).
Im folgenden Zeitraum von Blutabnahme 2 zur Blutabnahme 3 sank die Atemfrequenz wieder um durchschnittlich 8,4 %. Mit $z = 3,789$ war dieser Atemfrequenzabfall ebenfalls signifikant.
Zur Auswertung des Parameters Atemfrequenz wurden die Werte von zwei Patienten gestrichen, da sie zum Teil um 100 % differierten.

2) Blutdruck

Der Blutdruck wurde nach der Riva-Rocci-Methode zu den jeweiligen Blutabnahmezeiten gemessen.

a) Der systolische Druck fiel von der Ausgangsmessung bis zur Messung nach fünf Minuten um durchschnittlich 6,5 % signifikant ab ($z = 3,172$).
Im Vergleich der systolischen Blutdruckwerte von Blutabnahme 1 und 3 ergab sich ebenfalls ein Abfall um 7,6 %, was einer Signifikanz von $z = 3,685$ entsprach. Die Änderung der systo-

lischen Blutdruckwerte zwischen Blutabnahme 2 und 3 betrug 1,3 % und war nicht signifikant.

b) Der diastolische Druck zeigte bei der Messung nach fünf Minuten ebenfalls einen signifikanten Abfall ($z = 2{,}795$). Er lag damit um 6,5 % unter dem Ausgangswert. Die Vergleiche der diastolischen Blutdruckwerte zu den Blutabnahmen 1 und 3 beziehungsweise 2 und 3 führten zu keinen signifikanten Ergebnissen und können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

3) Pulsfrequenz

Alle Pulsfrequenzänderungen waren nicht signifikant. Sie bewegten sich zwischen + 0,25 % und - 1,8 %.

D. Diskussion

Stoffwechsel:

Anhand von 32 Patienten, die sich kieferchirurgischen Eingriffen unterzogen, wurde der Einfluß von Flunitrazepam auf folgende Parameter des Lipidstoffwechsels untersucht: Gesamtcholesterin, freies Cholesterin, ß-Lipoproteide, Phosphatide und anorganisches Phosphat.

Es ergab sich im wesentlichen bei allen genannten Parametern, ausgenommen anorganisches Phosphat, ein signifikanter Abfall des Serumlipidgehaltes 5 Minuten nach Injektion von durchschnittlich 1 mg Flunitrazepam. Von Blutabnahmezeit 2 zu Blutabnahmezeit 3 stiegen die Werte im allgemeinen wieder an. Ausnahme bilden hier die ß-Lipoproteide, die in etwa gleich blieben.

Die Veränderungen der Werte lagen innerhalb der in der Literatur angegebenen Normbereiche (ZÖLLNER (100)).

Für das Absinken der Serumlipidwerte fünf Minuten nach Injektion des Hypnoticums sind folgende potentielle Kausalfaktoren zu diskutieren.

1. Direkte Reaktion der Parameter mit dem Substrat in Form einer chemischen Bindung.

2. "Blutverdünnungseffekt"
   a) durch Infusion
   b) durch Einströmen von interstitieller Flüssigkeit in das Gefäßsystem.

3. Eingriff des Substrates in den Fettstoffwechsel durch Beeinflussung der für diesen verantwortlichen Enzyme, was geführt haben könnte zu
   a) einer Verminderung der Fettsynthese in den fettbildenden Organen.
   b) einer Verhinderung der Abgabe von Lipiden und Lipoiden ins Blut durch einen bremsenden Einfluß des Pharmakons auf die lipolytischen Enzyme.
   c) einer vermehrten Aufnahme von Fetten aus dem Blut in die Leber und das Fettgewebe.

Eine direkte Reaktion der untersuchten Fettstoffwechselparameter mit dem Substrat in Form einer chemischen Bindung kann aus rein stöchiometrischen Gründen außer Acht gelassen werden, da die Dosis des Pharmakons maximal 2 mg betrug, während die Gesamtlipidmenge im Serum sich zwischen 400 - 1000 mg/l (87) bewegt. Die Verdünnung durch Infusion scheidet deshalb aus, weil vor der Injektion in keinem Fall eine Infusion vorgenommen wurde. Es müssen also die Möglichkeiten eines Blutverdünnungseffektes beziehungsweise eines direkten Eingriffs des Hypnoticums in den Fettstoffwechsel als Ursache für die oben angeführten Veränderungen des Lipidstoffwechsels diskutiert werden.
Da bisher in der Literatur noch wenig Beschreibungen über Be-

ziehungen der Benzodiazepine zum Lipidstoffwechsel vorliegen, muß man sich auf vergleichbare Untersuchungen mit anderen Narkotika bei der Diskussion beschränken.

Gesamtcholesterin

In einer von OLTHOFF und KUNZE (63) durchgeführten Untersuchung wurde bei 20 Patienten das Gesamtcholesterin über Halothan - Lachgas - Sauerstoffnarkose bestimmt. Die Blutproben wurden unmittelbar vor der Narkose, 20 Minuten und 40 Minuten nach der Einleitung entnommen. Infusionen bekam kein Patient angelegt. Den Abfall des Serumcholesterins um durchschnittlich 10 % gegenüber dem Ausgangswert führten die Autoren entweder auf eine verminderte Cholesterinsynthese aus Acetat unter den stoffwechselvermindernden Bedingungen einer Narkose zurück oder auf einen erhöhten Verbrauch an Nebennierenhormonen während der Narkose, deren Vorstufe ja das Cholesterin unter anderem ist.
Den in dieser Arbeit gefundenen Gesamtcholesterinabfall um 15 % von Blutabnahme 1 zu Blutabnahme 2 kann man allerdings insofern nicht mit der von OLTHOFF und KUNZE diskutierten verminderten Cholesterinsynthese erklären, da die Blutproben dieser Arbeit präoperativ abgenommen wurden. Der ebenfalls diskutierte erhöhte Verbrauch an Nebennierenhormonen während der Narkose wäre auch bei dieser Untersuchung insofern denkbar, als jegliche "Stresssituation", wozu man auch die präoperative Phase rechnen kann, bei den Patienten zu einer erhöhten Aktivität der adrenergen Mechanismen geführt haben könnte (79).
R. TESCHKE et al. (86) bestimmten ebenfalls die Plasmakonzentration des Gesamtcholesterins an 31 Patienten, die unter Intu-

bationsnarkose im halbgeschlossenen System assistiert beatmet wurden.

Eine Gruppe mit 9 Patienten wurde dabei mit einem reinen Lachgas-Sauerstoff-Gemisch beatmet.

14 Patienten wurden mit einem Halothan-Lachgas-Sauerstoffgemisch beatmet.

Bei 8 Patienten lag zwischen Narkoseeinleitung und Operationsbeginn eine 60-minütige Anästhesievorphase.

Die ersten Blutentnahmen wurden vor, die zweiten 30 Minuten nach Narkoseeinleitung durchgeführt; alle weiteren Blutabnahmen in jeweils 30-minütigem Abstand danach. Die Patienten erhielten Infusionen mit Plasmaexpander.

Bei allen drei Patientengruppen fiel der Plasmacholesteringehalt bereits nach 30 Minuten signifikant unter den Ausgangswert ab, bei der ersten Gruppe um 7 %, bei der zweiten um 13 % und bei der dritten um 8 %.

Neben dem schon von OLTHOFF und KUNZE angeführten erhöhten Cholesterinverbrauch unter dem Narkosestress wurde von TESCHKE noch ein direkter oder indirekter Einfluß der Narkotika und ihrer Abbauprodukte auf die hepatische Cholesterinsynthese diskutiert und zwar über eine von KUNZ et al. (49) gefundene Erniedrigung der $NADPH + H^+$-Konzentration in der Leber. Da gerade das $NADPH + H^+$ neben dem ATP und dem Acetyl-Co A für die Cholesterinsynthese eine wesentliche Rolle spielt, muß bei einem Mangel zwangsläufig eine Syntheseminderung in Erwägung gezogen werden.

Ferner führte er einen direkten Einfluß der Narkotika auf die Lipoproteinsynthese und eine Einschränkung der Cholesterinsynthese über eine verminderte Aktivität des autonomen Nervensystems

an. Diesen sympathikolytischen Effekt, den auch GERHARD (28) in einer Untersuchung über die Gesamtlipide unter Halothan-Thiopental-Lachgasnarkosen als mögliche Ursache für das Absinken der Gesamtlipidwerte nannte, führte er auf den von PRICE et al. (68) für Halothan und von DUNDEE (17) für Thiopental gefundenen dämpfenden Einfluß auf das Nebennierensystem zurück.
Da die Mobilisationsrate der freien Fettsäuren (FFA) abhängig vom Grad der Glukoseutilisation in der Depotzelle und von der Aktivierung des Nebennierensystems ist, führt das durch den dämpfenden Einfluß der Narkotika verursachte Absinken der FFA-Mobilisationsrate und der reduzierte Einstrom von FFA in die Leber letztlich zu einer Verminderung der Synthese der Lipoproteide und des Cholesterins und ihrer Sekretion ins Plasma.
Da die von TESCHKE durchgeführte Untersuchung mit Infusionen vorgenommen wurde, ist nicht sicher auszuschließen, ob diese nicht ebenfalls zum Absinken des Cholesteringehaltes beigetragen haben.
Der ebenfalls von TESCHKE erörterte direkte oder indirekte Einfluß der Narkotika auf die hepatische Cholesterinsynthese kann zwar bei den Untersuchungen dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden, doch liegen in der Literatur noch keine Beweise für einen direkten oder indirekten Einfluß der Benzodiazepine auf die hepatische Cholesterinsynthese vor.

ß-Lipoproteide

Wenig Beschreibungen liegen in der Literatur auch über narkose- und operationsbedingte Änderungen der Serumkonzentration von ß-Lipoproteiden vor. Wahrscheinlich deshalb, weil ihre alleinige

Bestimmung keine eindeutige Aussage über pathologische Veränderungen des Lipidstoffwechsels zuläßt und sie daher nicht die klinische Bedeutung wie die anderen Lipide haben. Entsprechend ihrer Zusammensetzung hängt ihr Serumspiegel praktisch allein von der Konzentration der Metaboliten freie Fettsäuren, Triglyzeride, Cholesterin und Phosphatide ab. Da sich Gesamtcholesterin und Phosphatide in dieser Arbeit ebenso wie die von HÖFLER (unveröffentlicht) untersuchten Gesamtlipide, veresterte Fettsäuren und Triglyzeride nahezu gleich verhielten - nämlich mehr oder weniger signifikant erniedrigte Werte 5 Minuten nach Applikation von Flunitrazepam zeigten - könnten also die selben Überlegungen für mögliche Regulationsmechanismen gelten, wie sie beim Gesamtcholesterin oben schon diskutiert wurden.
Offen bleibt die Frage, weshalb die Werte der ß-Lipoproteide in dieser Arbeit wesentlich geringer als die übrigen untersuchten Plasmalipidfraktionen gesunken sind.

Phosphatide:

OLTHOFF und KUNZE (62) bestimmten bei Blutproben, die 20 und 40 Minuten nach Narkoseeinleitung Patienten entnommen wurden, die Phospholipoide. Die Autoren fanden keine signifikante Änderung der Phospholipoidfraktion gegenüber den Ausgangswerten in den angegebenen Intervallen.
Demgegenüber stehen die Ergebnisse dieser Arbeit, die einen signifikanten Abfall 5 Minuten nach Flunitrazepaminjektion zeigen. Unklar bleibt jedoch, ob nicht die bei OLTHOFF zur Anwendung gekommene Halothannarkose das Ergebnis beeinflußt hat.
Nach VAN DYKE (89) kann es nämlich durch direkte Wirkung von

Halothan auf die Fettzellenmembran zu einer verstärkten Lipolyse in der Zelle kommen.
Ferner geben KUNZ et al. (49) an, daß Halothane in der Leberzelle durch enzymatische Hemmung infolge vermehrten $NADPH_2$-Verbrauchs zur Syntheseverminderung von Lipiden führen könne.
Uneinheitlich ist die Aussage, die KEHRL (44) in seiner Untersuchung über das Verhalten der Serumphosphatide gemacht hat. So steigt bei der einen Hälfte der von ihm untersuchten Patienten, die sich unter Halothannarkose Herniotomien unterziehen mußten, der Phosphatidspiegel an. Bei der anderen Hälfte hingegen fällt er ab.
Bei den Patienten, an denen Cholezystektomien bzw. Strumektomien vorgenommen wurden, stellt er wiederum einen Abfall um 30 % fest, der aber nicht signifikant ist. Die Uneinheitlichkeit dieser Ergebnisse läßt Zweifel aufkommen, ob die bei OLTHOFF und KEHRL angewandte Halothannarkose für diese Veränderungen verantwortlich gemacht werden kann, oder ob nicht ein übergeordneter Regulationsmechanismus wirksam geworden ist.

Anhaltspunkte für eine mögliche Viskositätsänderung des Blutes im Sinne des beschriebenen Verdünnungseffektes gaben die Untersuchungen von ARONSON (2), MAGORA (54), VONTIN (90,91) und RUDOLPH (71).

Während VONTIN in einer Untersuchung Flunitrazepam bei 400 Patienten zur Prämedikation anwendete (90), wurden in einer zweiten Untersuchung (91) 552 Anästhesien mit Flunitrazepam durchgeführt und zwar in folgenden Kombinationen:

141 mit Analgosedierung (da Flunitrazepam selbst nicht direkt analgetisch wirkt, wird es mit einem Analgeticum kombiniert);

96 mit Flunitrazepam - Ketanest

315 mit Flunitrazepam - Ketanest - Lachgas Sauerstoff und Relaxantien.

Darunter befanden sich zum damaligen Zeitpunkt 25 Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation.

Bei VONTIN (91) fielen Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl schon 5 Minuten nach Injektion ab. Bei Kalium und Gesamteiweiß lagen signifikante Erniedrigungen vor, was BALI et al. (3) für Kalium nach Injektion von Methohexital, Thiopental, Diazepam und Ketamin ebenfalls feststellten und von VONTIN (91) mit einer Wasserumverteilung aus dem Interstitium in das Gefäßnetz gedeutet wurde.

Auch ARONSON et al. (2) gaben in ihrer Untersuchung mit 40 Patienten, denen Dehydrobenzperidol injiziert wurde, eine Erniedrigung des Hämatokrits und eine Abnahme der Blutviskosität an, was sie mit sedativen und sympathikolytischen Eigenschaften des Medikaments erklärten.

MAGORA et al. (54) untersuchten bei 33 Patienten, 5 Frauen und 28 Männern, die Wirkung eines elektrischen Schlafstromes. Ein Stromreiz mit 1 - 2 mA Stromstärke und 50 Hz Frequenz wurde bei 21 Patienten 1 Stunde lang durch cranial angelegte Elektroden geschickt, sodaß ein Stromfluß durch das Gehirn vorhanden war. Bei 10 Patienten wurde kein Strom eingeschaltet.

Das Untersuchungsergebnis erbrachte eine Abnahme der Werte für Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamtplasmaprotein. Da jedoch dieselben Verminderungen der Werte auch bei einer Kontrollgruppe von 10 Patienten zu beobachten war, bei denen der Schlafstrom nicht eingeschaltet war, die sich aber in einer ruhigen, entspannten Atmosphäre aufhielten, hielten sie die Sedierung für die Ursache der erniedrigten Werte beider Gruppen und nicht die spezifische Wirkung des elektrischen Stroms.

RUDOLPH et al. (71) bestimmten in einer vergleichenden Untersuchung an 48 Patienten Blut- und Stoffwechselparameter während Angiographien in Neuroleptanalgesie (NLA) und Halothannarkose. Infusionen wurden nicht angelegt.

Dabei stellten sie einen signifikanten Abfall der Erythrozytenzahl, des Hämoglobingehaltes und des Hämatokrits nach 20 beziehungsweise 40 Minuten fest.

Sie diskutierten dabei, unter der Voraussetzung, daß der Blutverlust während der Angiographien nur selten 100 ml überschritt, die Möglichkeit, daß die erwähnten Ergebnisse bei beiden Narkoseformen auf einer Zunahme des Plasmavolumens beruhen könnten. Solch einen "Verdünnungseffekt" beobachteten auch FRITSCH und VAN ZUYLEN (24), die in einer Untersuchung mit Hunden unter NLA ebenfalls eine Erhöhung des Plasmavolumens fanden. RUDOLPH et al. führten als Erklärung hierfür den von WEIS K. H. (96) diskutierten passageren Wirkungsanstieg des adiuretischen Hormons während der Narkose an, der über eine verstärkte tubuläre Rückresorption vorübergehend das Plasmavolumen erhöhen kann.

Unter Berücksichtigung der bisher diskutierten Untersuchungsergebnisse und der signifikanten Abnahme der untersuchten Lipid-

stoffwechselparameter dieser Arbeit, scheint ein Plasmaeinstrom aus dem Interstitium in das Gefäßnetz am ehesten die Erklärung für das Absinken der Plasmalipidwerte zu sein. Unterstützt wird diese Vermutung auch durch die Ergebnisse der Arbeit von HÖFLER (Diss. unveröffentlicht), der beim freien Glyzerin, Gesamtglyzerin, Gesamtlipide, Triglyzeride und veresterten Fettsäuren ebenfalls signifikant erniedrigte Werte 5 Minuten nach Flunitrazepaminjektion erhielt.

Es wäre durchaus denkbar, daß dieser sympathikolytische Effekt nicht pharmakospezifisch war, sondern allein durch die Sedierung (vgl. auch MAGORA et al.) ausgelöst wurde und zu solch einer Wasserumverteilung im Sinne einer Blutverdünnung führte, daß also letztendlich, wie von VONTIN (92) gedeutet, sämtliche Veränderungen einem gemeinsamen Reaktionsprinzip des Organismus unterworfen wären. Auch der in dieser Arbeit fast unverändert gebliebene anorganische Phosphatspiegel würde sich damit in Einklang bringen lassen, da der Gehalt der interstitiellen Flüssigkeit an anorganischem Phosphat mit dem des Blutes weitgehend identisch ist (27) und sich folglich bei einer Flüssigkeitsverschiebung kaum eine Konzentrationsveränderung dieser Plasmakomponente ergeben könnte. Das würde allerdings bedeuten, daß das anorganische Phosphat mitwanderte, was in dieser Arbeit weder bestätigt, noch widerlegt werden konnte.

Klinische Parameter

Der von mehreren anderen Autoren gefundene leichte Blutdruckabfall (50, 84, 11, 18), der auch in dieser Untersuchung gefunden wurde, dürfte wohl mit einer peripheren Vasodilatation nach In-

jektion von Flunitrazepam gedeutet werden.

VONTIN (92, 93) führte die von ihm gemessene Verminderung des zentralen Venendrucks um etwa 50 % nebst des peripheren Temperaturanstiegs der Extremitäten um einige Grade Celsius sowie die Viskositätsänderung des Blutes durch die Erniedrigung des Hämatokrits ebenfalls auf eine mögliche periphere Widerstandserniedrigung der Gefäße nach Flunitrazepam zurück. Diese Aussage wurde auch noch von anderen Autoren (50, 84, 11) bestätigt und auch der subjektiv gewonnene klinische Eindruck einer trockenen, warmen, gut durchbluteten Haut der untersuchten Probanden sprach hierfür.

Demgegenüber stand nur der Befund von K. H. Marti (56), der bei seiner Studie an 1017 chirurgischen Patienten einen leichten arteriellen Blutdruckanstieg bei den meisten Patienten feststellte, was auf einen Mangel an Analgesie zurückzuführen sein dürfte. Diese bekamen am Vorabend des Eingriffs 2 mg Flunitrazepam per os, 45 - 60 Minuten vor der Operation 0,5 mg Atropin und 2 mg Flunitrazepam als Prämedikation. Unmittelbar vor der Operation erfolgte noch je nach Somnolenzgrad und Alter des Patienten eine Injektion von 2 mg Flunitrazepam i.v.. Die Operationen wurden unter kontrollierter Lachgas-Narkose durchgeführt.

Die in der Literatur (11, 14, 50, 56, 84, 88) angegebenen unterschiedlichen Aussagen über Pulsfrequenzänderungen waren wohl in erster Linie auf die unterschiedlichen Anwendungsformen von Flunitrazepam zurückzuführen.

Darunter fielen die Höhe der jeweiligen Dosis, die Applikationsart, die unterschiedliche Injektionsgeschwindigkeit und schließlich auch die Tatsache, ob nur Flunitrazepam an der Untersuchung

beteiligt war oder Einflüsse auch von damit kombinierten Anästhetica möglich waren.

Die in dieser Arbeit fast unverändert gebliebene Pulsfrequenz, die man bei einer peripheren Vasodilatation eigentlich erhöht erwarten sollte, ließe sich vielleicht damit erklären, daß der durch die Vasodilatation bedingte Volumenmangel durch den diskutierten Plasmaeinstrom kompensiert wurde und somit keinen Einfluß im Sinne einer Pulserhöhung ausübte.

Auch die unterschiedlichen Aussagen über die Atemfrequenz (50, 40, 11) dürften hauptsächlich in der unterschiedlichen Dosis und Injektionsgeschwindigkeit von Flunitrazepam begründet liegen. Eine von DÖNICKE (40) angegebene respiratorische Depression beziehungsweise kurzzeitige Apnoe in einigen Fällen ließe sich auf die hohe Injektionsdosis und -geschwindigkeit zurückführen, was auch DUNDEE (18) für Diazepam unter solchen Bedingungen bestätigte.

E. Zusammenfassung

An 32 Patienten im Alter zwischen 7 und 76 Jahren (15 weibliche und 17 männliche), die sich kieferchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, wurde die Wirkung einer Prämedikation mit Flunitrazepam auf folgende Lipidstoffwechselparameter untersucht:

Gesamtcholesterin,
freies Cholesterin,
Phosphatide,
anorganisches Phosphat und
ß-Lipoproteide.

Hierzu wurden pro Patient drei Blutproben entnommen und zwar vor der Injektion von Flunitrazepam (Blutabnahme 1), fünf Minuten nach der Injektion des Hypnoticums (Blutabnahme 2) und eine Stunde danach (Blutabnahme 3). Die Dosierung war wirkungsabhängig und bewegte sich zwischen minimal 0,5 mg Flunitrazepam bis maximal 2 mg, meistens 1 mg.
Ferner wurden zu denselben Zeitpunkten folgende klinische Parameter gemessen:

Atemfrequenz,
Blutdruck und
Pulsfrequenz.

Die Ergebnisse ergaben bei sämtlichen Lipidstoffwechselparametern mit Ausnahme des anorganischen Phosphats einen signifikanten Abfall der Serumwerte von Blutabnahme 1 zu Blutabnahme 2 und einen leichten Anstieg von Blutabnahme 2 zu Blutabnahme 3 (vergleiche auch graphische Darstellungen im Anhang).

Diese Tendenz wurde auch in einer Arbeit von HÖFLER (Diss. unveröffentlicht) festgestellt, der die Parameter Gesamtglyzerin, freies Glyzerin, Gesamtlipide und veresterte Fettsäuren unter ähnlichen Bedingungen untersuchte.

Die geringen Veränderungen der klinischen Parameter Atemfrequenz, Blutdruck, Pulsfrequenz, die während der drei Blutabnahmezeiten nebenbei mitgemessen wurden, stimmen mit den unterschiedlichen Ergebnissen, die in der Literatur zitiert werden, überein.

Die Atemfrequenz stieg in dieser Untersuchung von Blutabnahme 1 zu 2 um etwa 10 % an und sank bis zu Blutabnahme 3 wieder um durchschnittlich 4 %. Sie normalisierte sich also fast völlig.

Den in dieser Arbeit festgestellten Blutdruckabfall um durchschnittlich 6,5 % 5 Minuten nach Applikation des Hypnoticums könnte man auf den diskutierten "Verdünnungseffekt" als Erklärung für das Absinken der Plasmalipidwerte insofern zurückführen, als dieser sympathikolytische Effekt der bei der Sedierung wirksam wird, auch für die periphere Vasodilatation verantwortlich sein könnte.

Die unerhebliche Veränderung der Pulsfrequenz zwischen + 0,25 % und - 1,8 %, die man eigentlich erhöht hätte erwarten können, bei einer peripheren Vasodilatation, läßt sich am ehesten mit einer Kompensation durch den diskutierten Plasmaeinstrom deuten.

Da sämtliche Blutlipidwerte immer noch innerhalb der von ZÖLLNER (100) angegebenen Normalbereiche lagen, läßt sich für Flunitrazepam kein pathologischer Einfluß auf den Fettstoffwechsel ableiten. Auf Grund seiner günstigen hämodynamischen und anxiolytischen Eigenschaften läßt sich dieses Hypnoticum als echte Bereicherung in der Anästhesie ansehen.

F. Tabellarischer Anhang

Erläuterungen zu den Tabellen der statistischen Ergebnisse nach dem Wilcoxontest:

Variable = Bezeichnung des untersuchten Parameters

t_1, t_2 = Bezeichnungen für die Meßwertsreihen der miteinander verglichenen Blutproben zu den jeweiligen Blutabnahmezeiten.

N = Gesamtzahl der an dem Test teilnehmenden Patienten.

N_+ = positive Paardifferenzen

N_- = negative Paardifferenzen

$N_{\pm}$ = Summe der positiven und negativen Paardifferenzen (Gesamtzahl der in den Test eingehenden Werte).

$\bar{x}_+$, $\bar{x}_-$ = mittlere Rangsummen (Quotient aus den Rangsummen $\sum_+$ bzw. $\sum_-$ und N_- bzw. N_+).

$\sum_+, \sum_-$ = Rangsummen, die sich aus den unter N_+ bzw. N_- fallenden Werten errechnen.

z = Signifikanz.

Statistische Ergebnisse der klinischen Parameter nach dem Wilcoxon-Test

Variable		t_1	t_2	N	N_-	N_+	$N_\pm$	$\bar{x}_-$	$\bar{x}_+$	$\sum_+$	$\sum_-$	z
	1	1	2	29	15	3	18	- 9,933	7,333	149,0	22,0	-2,765
Atemfrequenz	1	1	3	27	12	9	21	-12,875	8,500	154,5	76,5	-1,356
	1	2	3	28	1	19	20	- 3,500	10,868	3,5	206,5	-3,789
Systolischer Blutdruck	2	1	2	31	2	15	17	- 4,750	9,567	9,5	143,5	-3,172
	2	1	3	30	2	20	22	- 6,500	12,000	13,0	240,0	-3,685
	2	2	3	30	5	11	16	- 9,800	7,909	49,0	87,0	-0,982
Diastolischer Blutdruck	3	1	2	31	1	12	13	- 5,500	7,125	5,5	85,5	-2,795
	3	1	3	30	4	12	16	- 8,500	8,500	34,0	102,0	-1,758
	3	2	3	30	9	4	13	- 7,000	7,000	63,0	28,0	-1,223
	4	1	2	31	11	11	22	-12,682	10,318	139,5	113,5	-0,422
Pulsfrequenz	4	1	3	30	9	14	23	-12,556	11,643	113,0	163,0	-0,760
	4	2	3	30	9	17	26	-13,056	13,735	117,5	233,5	-1,473

Statistische Ergebnisse der Parameter des Lipidstoffwechsels nach dem Wilcoxon-Test

Variable		t_1	t_2	N	N_-	N_+	$N_\pm$	$\bar{x}_-$	$\bar{x}_+$	$\sum_+$	$\sum_-$	z
Gesamt-cholesterin	6	1	2	32	5	25	30	-11,000	+16,400	55,0	410,0	-3,651
	6	1	3	31	11	19	30	-10,182	+18,579	112,0	353,0	-2,478
	6	2	3	31	22	9	31	-15,591	+17,000	343,0	153,0	-1,862
Freies Cholesterin	7	1	2	32	7	24	31	-13,000	+16,875	91,0	405,0	-3,077
	7	1	3	31	9	20	29	-12,278	+16,225	110,5	324,5	-2,314
	7	2	3	31	20	10	30	-14,150	+18,200	283,0	182,0	-1,039
ß-Lipo-proteide	10	1	2	32	7	24	31	- 9,857	+17,792	69,0	427,0	-3,508
	10	1	3	31	3	25	28	-12,500	+14,740	37,5	368,5	-3,508
	10	2	3	31	13	16	29	-15,654	+14,469	203,5	231,5	-0,303
Phosphatide	11	1	2	32	5	27	32	-13,600	+17,037	68,0	460,0	-3,665
	11	1	3	31	12	18	30	-14,250	+16,333	171,0	294,0	-1,265
	11	2	3	31	21	10	31	-16,429	+15,100	345,0	151,0	-1,901
Anorganisches Phosphat	12	1	2	32	15	14	29	-15,600	+14,357	234,0	201,0	-0,357
	12	1	3	31	19	10	29	-15,211	+14,600	289,0	146,0	-1,546
	12	2	3	31	17	11	28	-14,853	+13,955	252,5	153,5	-1,127

Erläuterungen zu den statistischen Ergebnissen über die Geschlechts- und Altersabhängigkeit nach dem U-Test nach Mann und Whitney:

Variable = Bezeichnung des untersuchten Parameters.

t = Bezeichnung für die Meßwertsreihe, innerhalb der zwischen männlichen und weiblichen Probanden verglichen wurde

1 = Meßwertsreihe der ersten Blutabnahme

2 = Meßwertsreihe der zweiten Blutabnahme

3 = Meßwertsreihe der dritten Blutabnahme

n_1 = Anzahl der männlichen Probanden, die in die statistische Auswertung eingingen.

n_2 = Anzahl der weiblichen Probanden, die in die statistische Auswertung eingingen.

R_1, R_2 = Rangsummen, die sich aus den Werten für die männlichen bzw. weiblichen Probanden errechneten.

U = Testgröße des U-Testes, die bei signifikanten Werten sehr klein ist und sich aus den Rangsummen errechnet.

z = Signifikanz

Tabelle der statistischen Auswertung nach dem U-Test

Über die Geschlechtsabhängigkeit

I. Klinische Parameter

Variable	t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	1	15	14	213,0	222,0	93,0	-0,5284
Atemfrequenz	1	2	16	14	254,0	211,0	106,0	-0,2510
	1	3	16	12	234,0	172,0	94,0	-0,0933
	2	1	16	15	292,0	204,0	84,0	-1,4394
Systolischer Blutdruck	2	2	16	15	289,5	206,5	86,5	-1,3453
	2	3	16	14	261,5	203,5	98,5	-0,5722
	3	1	16	15	285,5	210,5	90,5	-1,2317
Diastolischer Blutdruck	3	2	16	15	292,0	204,0	84,0	-1,5015
	3	3	16	14	279,5	185,5	80,5	-1,3704
Pulsfrequenz	4	1	16	15	258,5	237,5	117,5	-0,0992
	4	2	16	15	282,0	214,0	94,0	-1,0423
	4	3	16	14	252,0	213,0	108,0	-0,1672

II. Parameter des Lipidstoffwechsels

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-cholesterin	6	1	17	15	265,5	262,5	112,5	-0,5666
	6	2	17	15	224,0	304,0	71,0	-2,1342
	6	3	17	14	219,0	277,0	66,0	-2,1051
Freies Cholesterin	7	1	17	15	250,5	277,5	97,0	-1,1338
	7	2	17	15	246,5	281,5	93,5	-1,2857
	7	3	17	14	236,0	260,0	83,0	-1,4312
ß-Lipoproteide	10	1	17	15	254,0	274,0	101,0	-1,0007
	10	2	17	15	250,5	277,5	97,5	-1,1330
	10	3	17	14	232,0	264,0	79,0	-1,5882
Phosphatide	11	1	17	15	270,0	258,0	117,0	-0,3967
	11	2	17	15	260,5	267,5	107,5	-0,7555
	11	3	17	14	271,0	225,0	118,0	-0,0397
Anorganisches Phosphat	12	1	17	15	271,5	256,5	118,5	-0,3402
	12	2	17	15	271,5	256,5	118,5	-0,3402
	12	3	17	14	253,5	242,5	100,5	-0,7348

Tabelle der statistischen Auswertung nach dem U-Test

Über die Altersabhängigkeit

I. Klinische Parameter

Altersgruppen < 20 - (20-40)

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	1	7	12	76,5	113,5	35,5	0,5565
Atemfrequenz	1	2	7	12	80,5	109,5	31,5	0,8985
	1	3	7	11	81,5	89,5	23,5	1,3649
Systolischer	2	1	7	13	79,0	131,0	40,0	0,4453
Blutdruck	2	2	7	13	76,5	133,5	42,5	0,2439
	2	3	7	13	68,0	142,0	40,0	-0,4496
Diastolischer	3	1	7	13	75,5	134,5	43,5	0,1675
Blutdruck	3	2	7	13	65,0	145,0	37,0	-0,7393
	3	3	7	13	62,0	148,0	34,0	-0,9775
	4	1	7	13	80,0	130,0	39,0	0,5172
Pulsfrequenz	4	2	7	13	79,5	130,5	39,5	0,4831
	4	3	7	13	75,5	134,5	43,5	0,1594

II. Parameter des Lipidstoffwechsels

Altersgruppen < 20 - (20-40)

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-cholesterin	6	1	7	13	75,5	134,5	43,5	0,1586
	6	2	7	13	84,0	126,0	35,0	0,8321
	6	3	7	13	76,5	133,5	42,5	0,2378
Freies Cholesterin	7	1	7	13	74,5	135,5	44,5	0,0794
	7	2	7	13	68,5	141,5	40,5	-0,3973
	7	3	7	13	63,0	147,0	35,0	-0,8349
ß-Lipoproteide	10	1	7	13	62,0	148,0	34,0	-0,9113
	10	2	7	13	58,5	151,5	30,5	-1,1891
	10	3	7	13	66,5	143,5	38,5	-0,5551
Phosphatide	11	1	7	13	72,5	137,5	44,5	-0,0793
	11	2	7	13	88,0	122,0	31,0	1,1499
	11	3	7	13	69,0	141,0	41,0	-0,3566
Anorganisches Phosphat	12	1	7	13	91,0	119,0	28,0	1,3878
	12	2	7	13	99,0	111,0	20,0	2,0237
	12	3	7	13	87,0	123,0	32,0	1,0714

I. Klinische Parameter

Altersgruppen < 20 - (40-60)

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	1	7	6	57,5	33,5	12,5	1,2279
Atemfrequenz	1	2	7	7	60,5	44,5	16,5	1,0267
	1	3	7	6	57,5	33,5	12,5	1,2210
Systolischer	2	1	7	7	440	61,0	16,0	-1,0982
Blutdruck	2	2	7	7	43,5	61,5	15,5	-1,1913
	2	3	7	6	42,0	49,0	14,0	-1,0317
Diastolischer	3	1	7	7	43,0	62,0	15,0	-1,3028
Blutdruck	3	2	7	7	45,5	59,5	17,5	-0,9946
	3	3	7	6	33,5	57,5	5,5	-2,3151
	4	1	7	7	51,5	53,5	23,5	-0,1283
Pulsfrequenz	4	2	7	7	45,0	60,0	17,0	-0,9658
	4	3	7	6	44,5	46,5	16,5	-0,6473

II. Parameter des Lipidstoffwechsels — Altersgruppen < 20 - (40-60)

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-Cholesterin	6	1	7	8	51,0	69,0	23,0	-0,5786
	6	2	7	8	64,5	55,5	19,5	0,9846
	6	3	7	7	52,5	53,0	24,0	-0,0640
Freies Cholesterin	7	1	7	8	54,5	65,5	26,5	-0,1739
	7	2	7	8	60,0	60,0	24,0	0,4637
	7	3	7	7	51,5	53,5	23,5	-0,1282
ß-Lipoproteide	10	1	7	8	39,0	81,0	11,0	-1,9674
	10	2	7	8	42,0	78,0	14,0	-1,6202
	10	3	7	7	41,0	64,0	13,0	-1,4694
Phosphatide	11	1	7	8	51,0	69,0	23,0	-0,5792
	11	2	7	8	59,5	60,5	24,5	0,4058
	11	3	7	7	35,5	69,5	7,5	-2,1746
Anorganisches Phosphat	12	1	7	8	75,5	44,5	8,5	2,2607
	12	2	7	8	82,0	38,0	2,0	3,0197
	12	3	7	7	62,5	42,5	14,5	1,2792

I. Klinische Parameter

Altersgruppen < 20 - ≤ 60

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	1	7	4	48,5	17,5	7,5	1,2368
Atemfrequenz	1	2	7	4	42,5	23,5	13,5	0,0958
	1	3	7	4	43,5	22,5	12,5	0,2861
Systolischer	2	1	7	4	30,5	35,5	2,5	-2,2192
Blutdruck	2	2	7	4	29,5	36,5	1,5	-2,4236
	2	3	7	4	28,5	37,5	0,5	-2,5868
Diastolischer	3	1	7	4	31,0	35,0	3,0	-2,2024
Blutdruck	3	2	7	4	28,0	38,0	0,0	-2,8102
	3	3	7	4	29,5	36,5	1,5	-2,4472
Pulsfrequenz	4	1	7	4	35,5	30,5	7,5	-1,2455
	4	2	7	4	40,0	26,0	12,0	-0,3806
	4	3	7	4	35,0	31,0	7,0	-1,3351

II. Parameter des Lipidstoffwechsels

Altersgruppen < 20 - ≤ 60

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-cholesterin	6	1	7	4	38,0	28,0	10,0	-0,7559
	6	2	7	4	40,0	26,0	12,0	-0,3780
	6	3	7	4	43,0	23,0	13,0	0,1890
Freies Cholesterin	7	1	7	4	36,0	30,0	8,0	-1,1365
	7	2	7	4	36,0	30,0	8,0	-1,1365
	7	3	7	4	34,5	31,5	6,5	-1,4239
ß-Lipoproteide	10	1	7	4	35,0	31,0	7,0	-1,3229
	10	2	7	4	35,0	31,0	7,0	-1,3229
	10	3	7	4	37,0	29,0	9,0	-0,9449
Phosphatide	11	1	7	4	40,0	26,0	12,0	-0,3788
	11	2	7	4	41,0	25,0	13,0	-0,1890
	11	3	7	4	37,0	29,0	9,0	-0,9449
Anorganisches Phosphat	12	1	7	4	44,0	22,0	12,0	0,3780
	12	2	7	4	47,5	18,5	8,5	1,0418
	12	3	7	4	43,5	22,5	12,5	0,2841

I. Klinische Parameter

Altersgruppen (20-40) - (40-60)

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	1	12	6	121,5	49,5	28,5	0,7121
Atemfrequenz	1	2	12	7	118,5	71,5	40,5	-0,1277
	1	3	11	6	99,5	53,5	32,5	0,0507
	2	1	13	7	117,0	93,0	26,0	-1,5696
Systolischer Blutdruck	2	2	13	7	125,5	84,5	34,5	-0,8959
	2	3	13	6	121,5	68,5	30,5	-0,7624
	3	1	13	7	118,0	92,0	27,0	-1,5446
Diastolischer Blutdruck	3	2	13	7	134,0	76,0	43,0	-0,2103
	3	3	13	6	108,5	81,5	17,5	-1,9925
	4	1	13	7	126,5	83,5	35,5	-0,7954
Pulsfrequenz	4	2	13	7	119,0	91,0	28,0	-1,4186
	4	3	13	6	119,5	70,5	28,5	-0,9274

II. Parameter des Lipidstoffwechsels — Altersgruppen (20-40) - (40-60)

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-cholesterin	6	1	13	8	134,5	96,5	43,5	-0,6160
	6	2	13	8	148,5	82,5	46,5	0,3984
	6	3	13	7	134,5	75,5	43,5	-0,1586
Freies Cholesterin	7	1	13	8	141,0	90,0	50,0	-0,1449
	7	2	13	8	149,0	82,0	46,0	0,4352
	7	3	13	7	139,5	70,5	42,5	0,2382
ß-Lipoproteide	10	1	13	8	135,0	96,0	44,0	-0,5794
	10	2	13	8	138,0	93,0	47,0	-0,3621
	10	3	13	7	129,0	81,0	38,0	-0,5945
Phosphatide	11	1	13	8	134,5	96,5	43,5	-0,6158
	11	2	13	8	125,0	106,0	34,0	-1,3048
	11	3	13	7	111,0	99,0	20,0	-2,0207
Anorganisches Phosphat	12	1	13	8	163,5	67,5	31,5	1,4880
	12	2	13	8	171,0	60,0	24,0	2,0304
	12	3	13	7	145,0	65,0	37,0	0,6741

I. Klinische Parameter

Altersgruppen (20-40) - ≥ 60

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	1	12	4	105,5	30,5	20,5	0,4305
Atemfrequenz	1	2	12	4	94,5	41,5	16,5	-0,9170
	1	3	11	4	78,5	41,5	12,5	-1,2584
	2	1	13	4	94,5	58,5	3,5	-2,5730
Systolischer	2	2	13	4	93,0	60,0	2,0	-2,7377
Blutdruck	2	3	13	4	96,0	57,0	5,0	-2,4258
	3	1	13	4	96,0	57,0	5,0	-2,4802
Diastolischer	3	2	13	4	92,5	60,5	1,5	-2,8632
Blutdruck	3	3	13	4	97,5	55,5	6,5	-2,3201
	4	1	13	4	102,0	51,0	11,0	-1,7079
Pulsfrequenz	4	2	13	4	104,0	49,0	13,0	-1,5552
	4	3	13	4	104,5	48,5	13,5	-1,4232

II. Parameter des Lipidstoffwechsels

Altersgruppen (20-40) - ≥60

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-cholesterin	6	1	13	4	113,0	40,0	22,0	-0,4532
	6	2	13	4	113,5	39,5	22,5	-0,3965
	6	3	13	4	120,0	33,0	23,0	0,3397
Freies Cholesterin	7	1	13	4	107,0	46,0	16,0	-1,1323
	7	2	13	4	108,0	45,0	17,0	-1,0216
	7	3	13	4	106,5	46,5	15,5	-1,1918
ß-Lipoproteide	10	1	13	4	111,0	42,0	20,0	-0,6794
	10	2	13	4	108,0	45,0	17,0	-1,0190
	10	3	13	4	110,5	42,5	19,5	-0,7369
Phosphatide	11	1	13	4	119,0	34,0	24,0	0,2265
	11	2	13	4	116,0	37,0	25,0	-0,1134
	11	3	13	4	111,0	42,0	20,0	-0,6794
Anorganisches Phosphat	12	1	13	4	110,5	42,5	19,5	-0,7364
	12	2	13	4	114,5	38,5	23,5	-0,2834
	12	3	13	4	115,0	38,0	24,0	-0,2267

II. Parameter des Lipidstoffwechsels — Altersgruppen (40-60) - ≥60

Variable		t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
Gesamt-cholesterin	6	1	8	4	48,5	29,5	12,5	-0,5955
	6	2	8	4	51,0	27,0	15,0	-0,1698
	6	3	7	4	43,0	23,0	13,0	0,1907
Freies Cholesterin	7	1	8	4	47,0	31,0	11,0	-0,8492
	7	2	8	4	48,0	30,0	12,0	-0,6830
	7	3	7	4	38,0	28,0	10,0	-0,7577
ß-Lipoproteide	10	1	8	4	48,0	30,0	12,0	-0,6794
	10	2	8	4	47,0	31,0	11,0	-0,8492
	10	3	7	4	39,0	27,0	11,0	-0,5669
Phosphatide	11	1	8	4	55,5	22,5	12,5	0,5955
	11	2	8	4	52,0	26,0	16,0	0,0000
	11	3	7	4	44,0	22,0	12,0	0,3780
Anorganisches Phosphat	12	1	8	4	43,0	35,0	7,0	-1,5313
	12	2	8	4	42,0	36,0	6,0	-1,7014
	12	3	7	4	39,0	27,0	11,0	-0,5669

I. Klinische Parameter

Altersgruppen (40-60) - ≥ 60

Variable	t	n_1	n_2	R_1	R_2	U	z
	1	6	4	33,5	21,5	11,5	0,1076
Atemfrequenz	1	7	4	36,0	30,0	8,0	-1,1497
	1	6	4	29,0	26,0	8,0	-0,8633
	2	7	4	33,5	32,5	5,5	-1,6287
Systolischer Blutdruck	2	7	4	28,0	38,0	0,0	-2,7080
	2	6	4	26,0	29,0	5,0	-1,5155
	3	7	4	29,0	37,0	1,0	-2,5327
Diastolischer Blutdruck	3	7	4	34,5	31,5	6,5	-1,5498
	3	6	4	27,0	28,0	6,0	-1,5739
	4	7	4	39,5	26,5	11,5	-0,4779
Pulsfrequenz	4	7	4	43,5	22,5	12,5	0,2868
	4	6	4	31,5	23,5	10,5	-0,3208

G. Graphischer Anhang

Erläuterungen zu den graphischen Darstellungen S. 66 - 80

S. 66 - 70 = Mittelwertskurven der einzelnen Lipidstoffwechselparameter

= Standardabweichungen

= Normalbereich

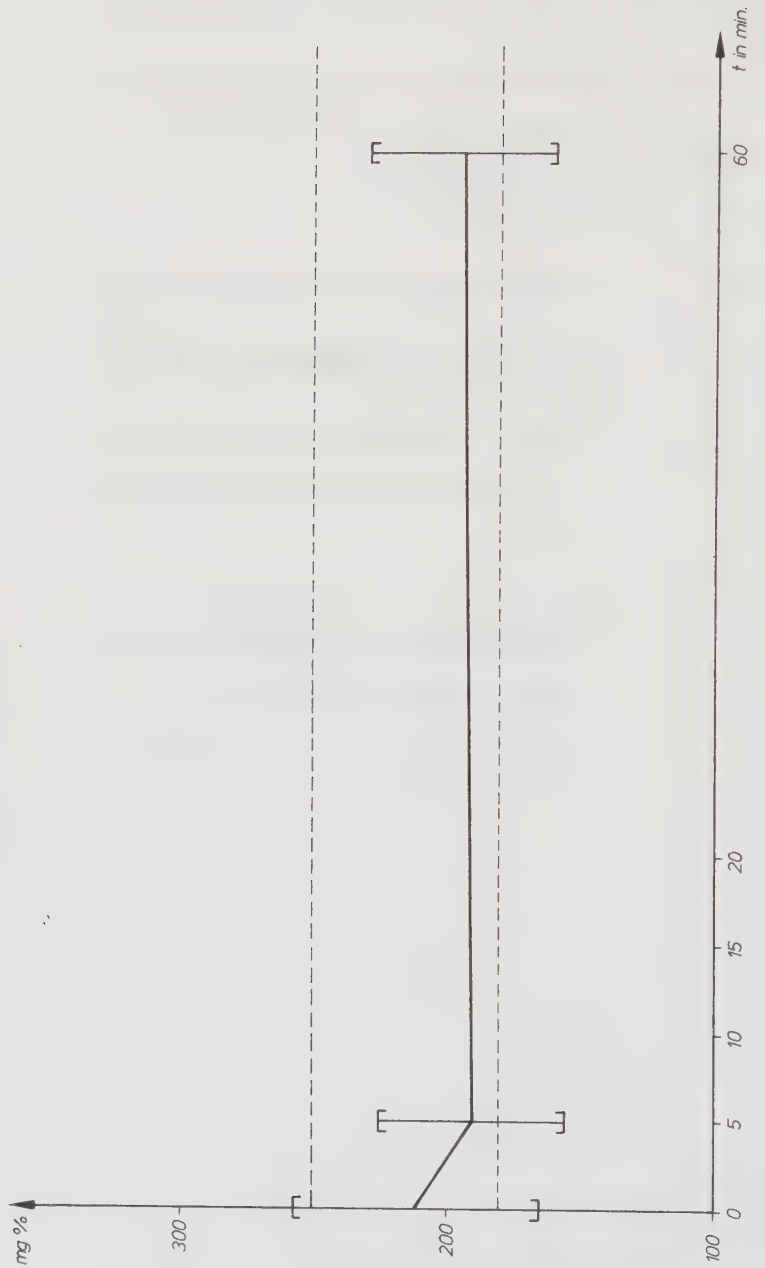
S. 71 = Mittelwertskurven der klinischen Parameter

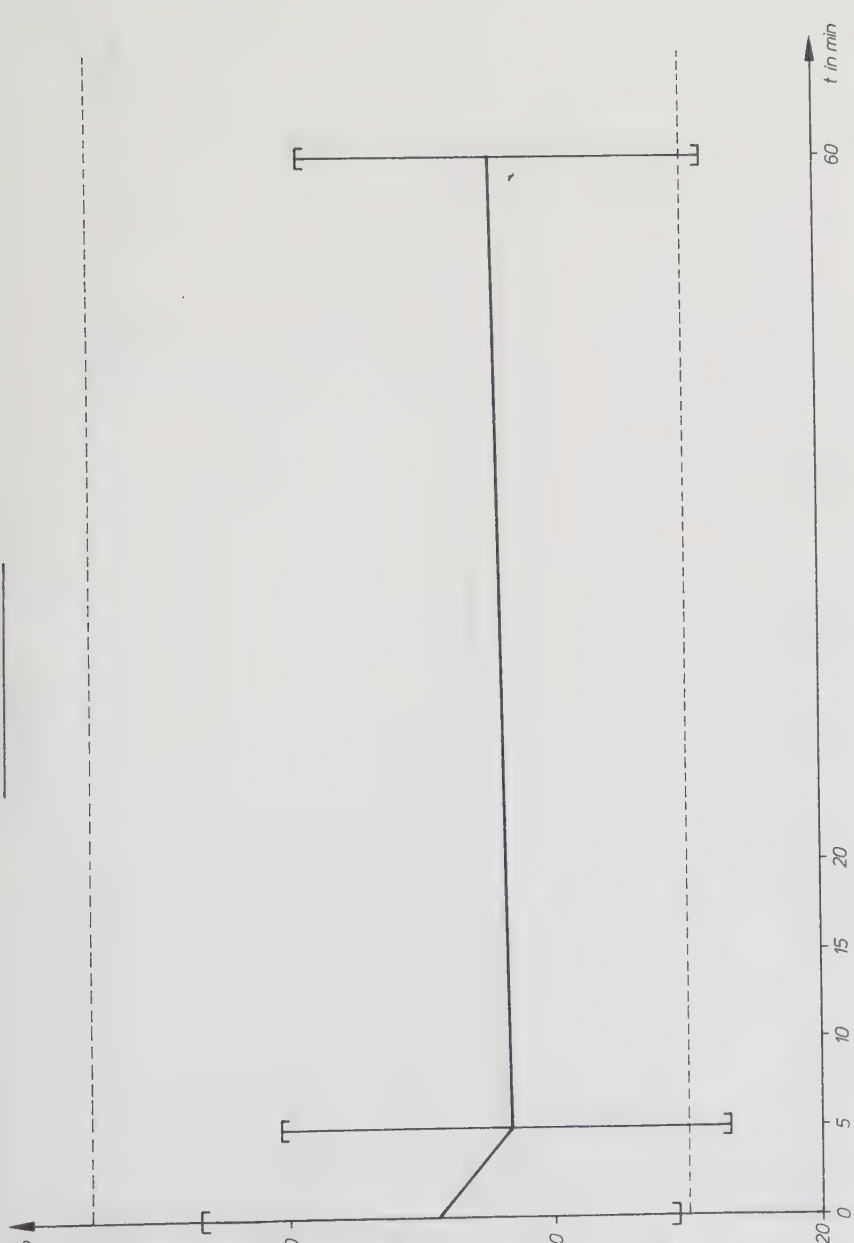
S. 72 - 74 = Darstellung der Geschlechtsspezifität des Gesamtcholesterins

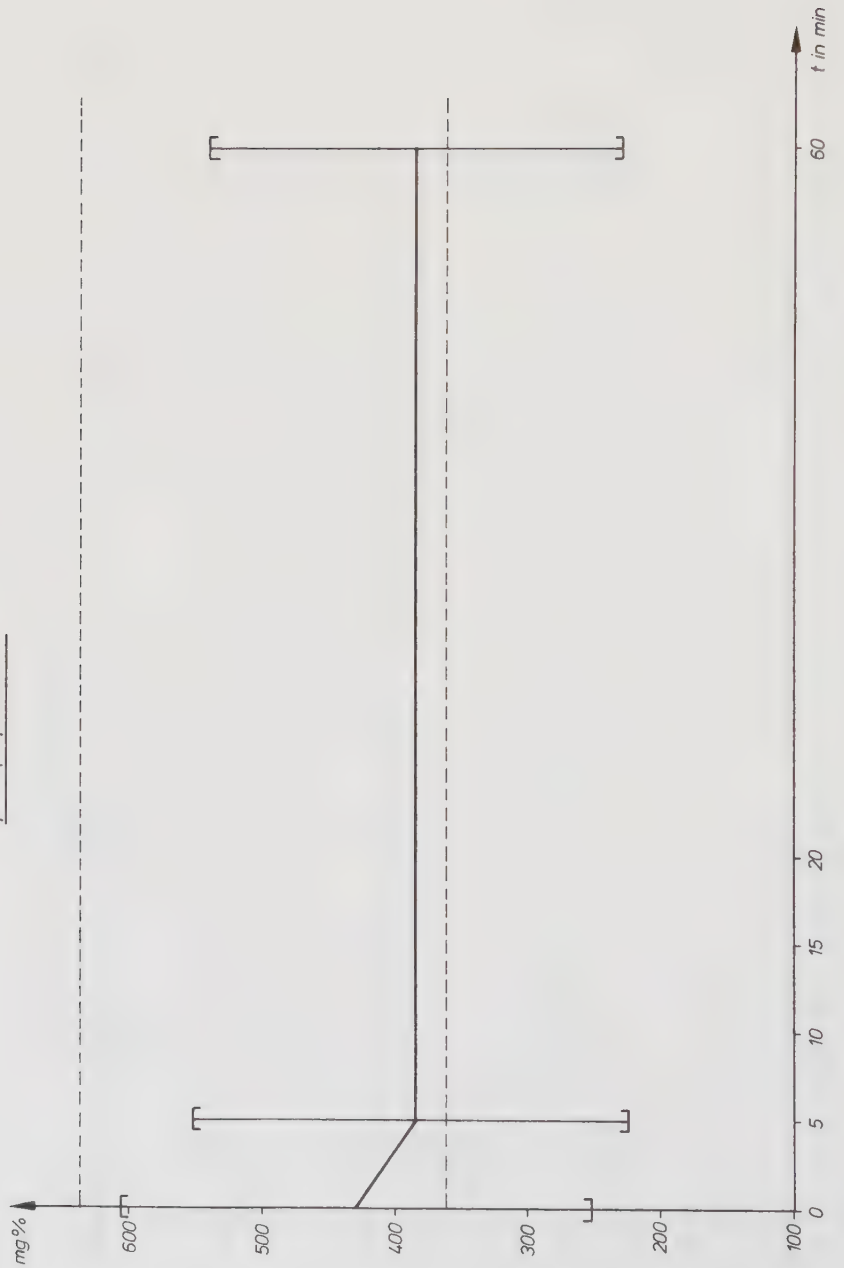
n = Zahl der männlichen bzw. weiblichen Patienten, die nach steigendem Alter geordnet sind.

S. 75 - 80 = Darstellung der Altersabhängigkeit der Phosphatide und des anorganischen Phosphors im Altersgruppenvergleich.

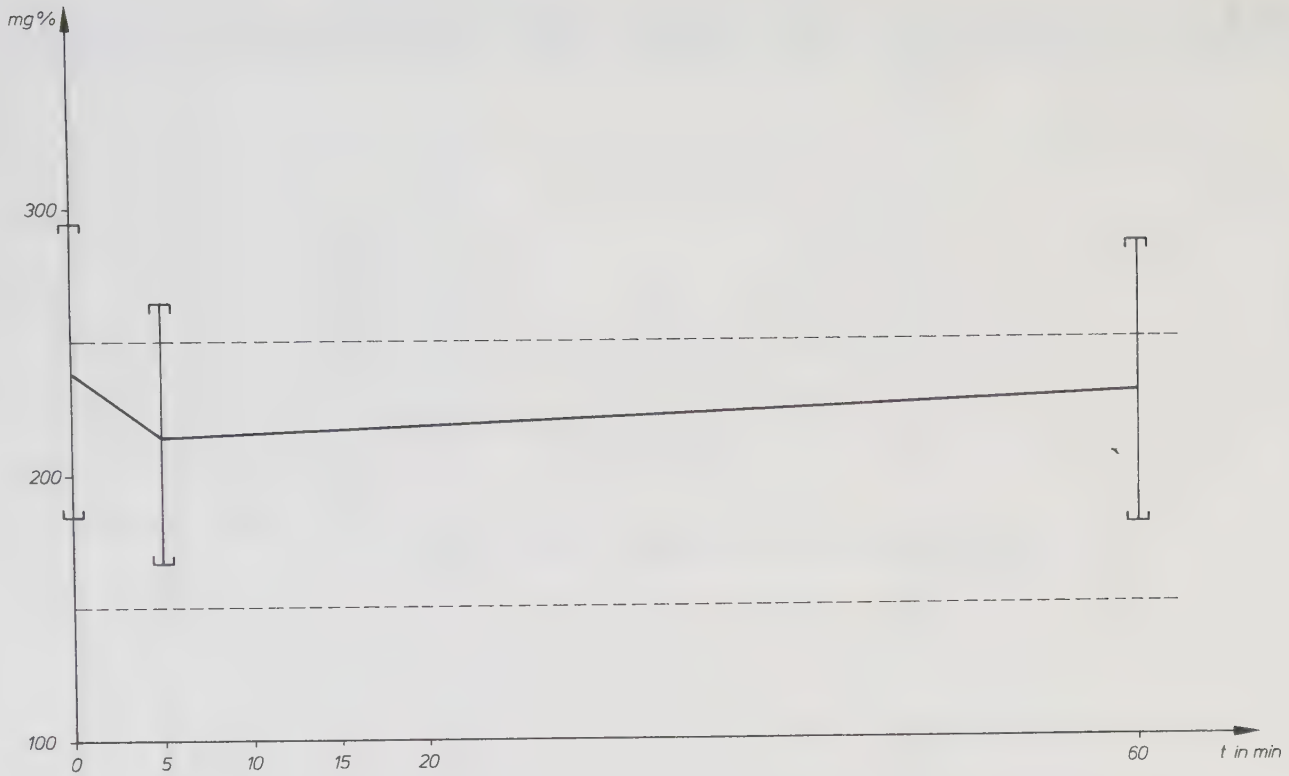
n = Zahl der Patienten, die nach steigendem Alter geordnet sind.

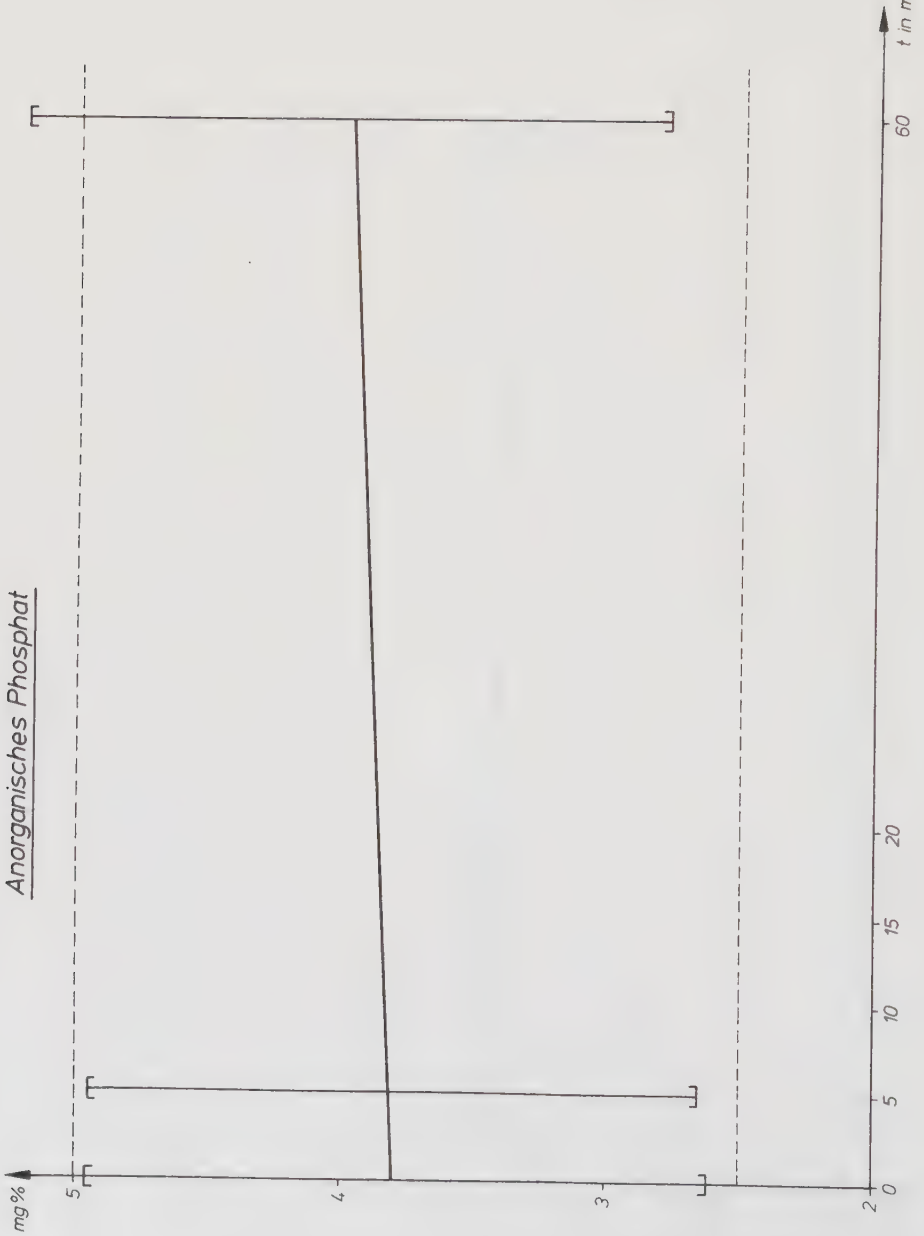

Gesamt-Cholesterin
mg %
300
200
100
0
5
10
15
20
60
t in min.

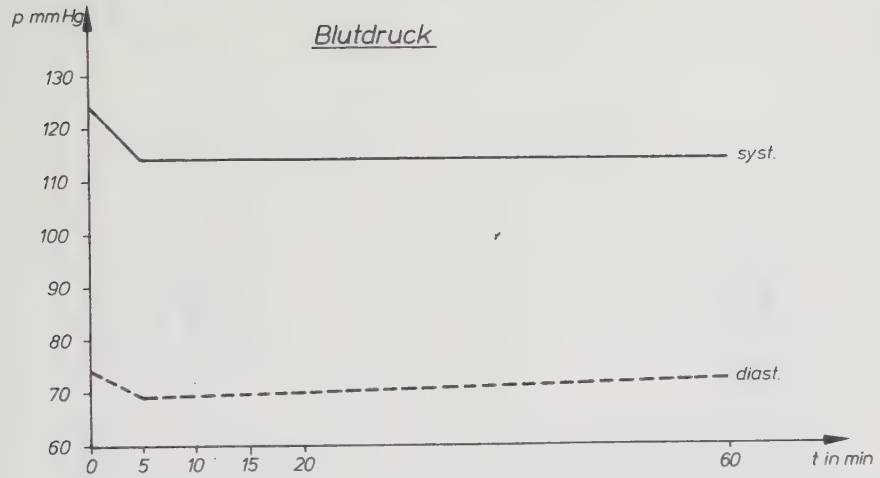

Freies Cholesterin
mg %
60
40
20
0
5
10
15
20
t in min
60

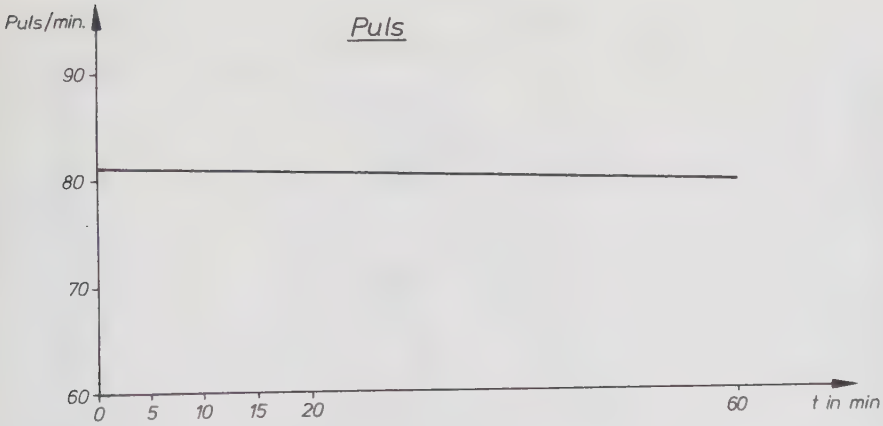

β-Lipoproteide
mg%
600
500
400
300
200
100
0
5
10
15
20
60
t in min

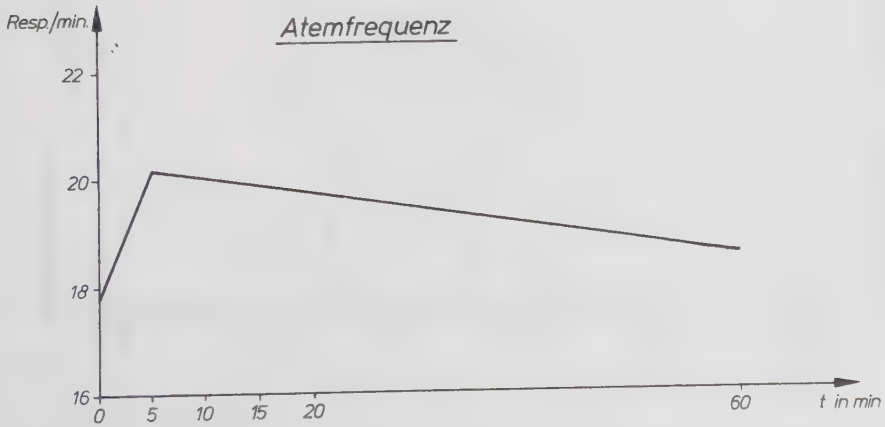
Phosphatide



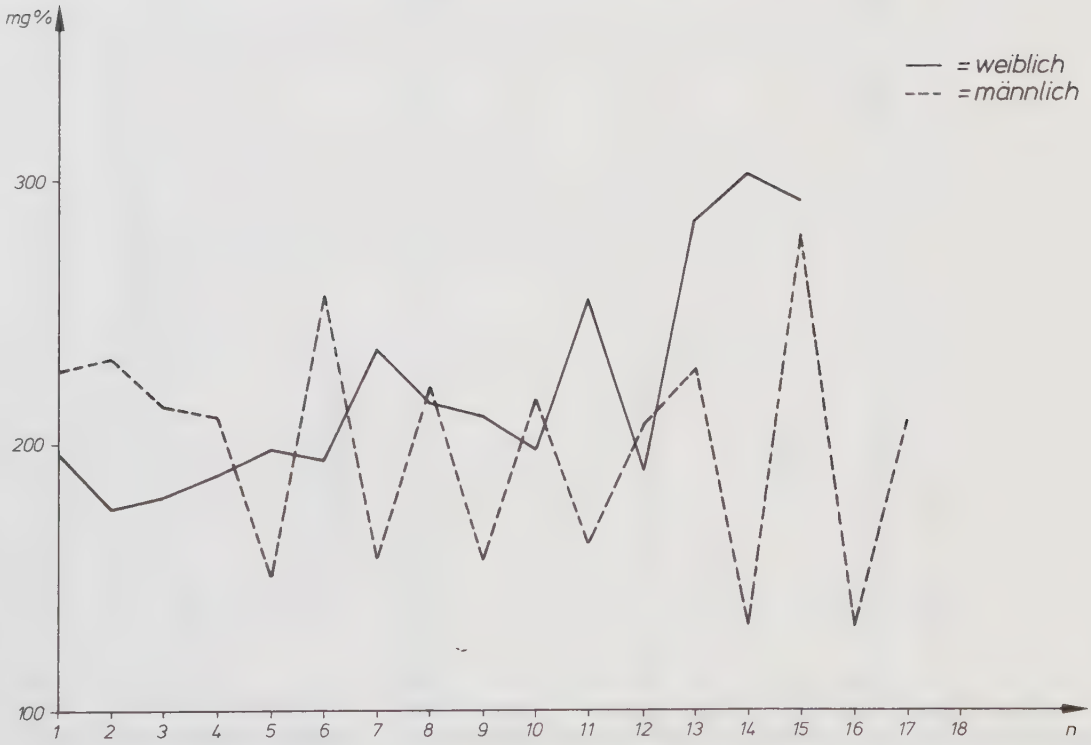

Anorganisches Phosphat
mg%
5
4
3
2
0
5
10
15
20
60
t in min


p mmHg
Blutdruck
130
120
110
100
90
80
70
60
syst.
diast.
0
5
10
15
20
60
t in min

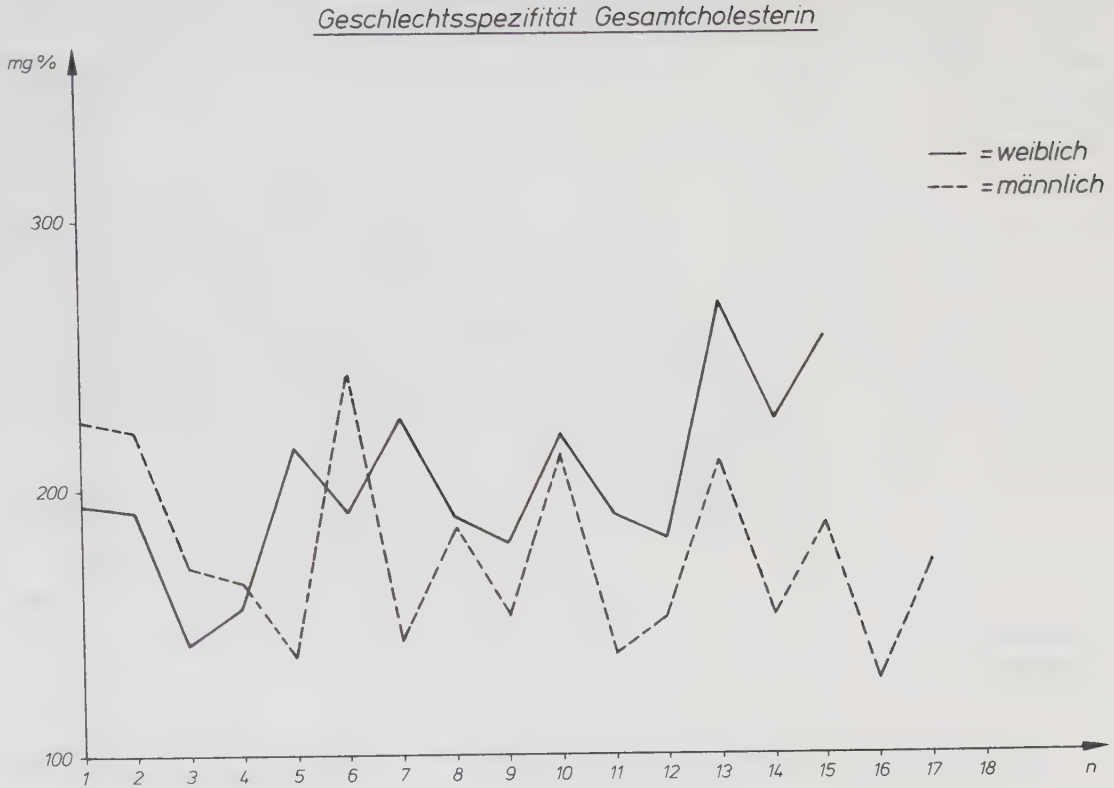

Puls/min.
Puls
90
80
70
60
0
5
10
15
20
60
t in min


Resp./min.
Atemfrequenz
22
20
18
16
0
5
10
15
20
60
t in min

Geschlechtsspezifität Gesamtcholesterin

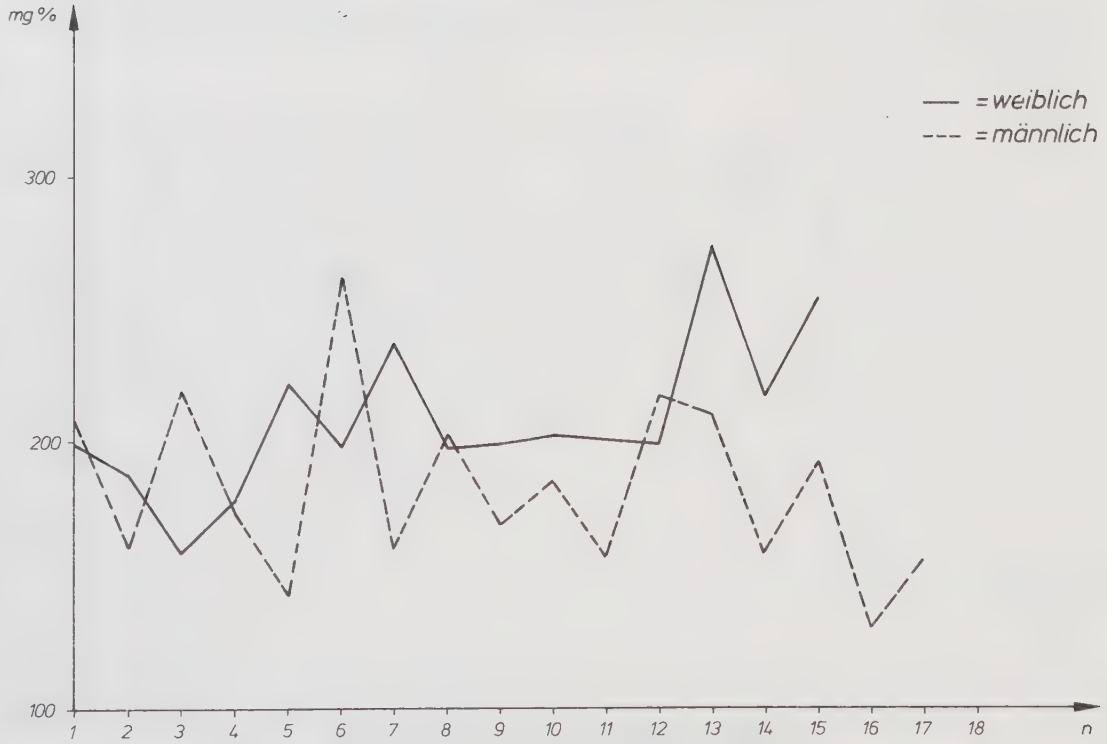


Blutentnahme 1



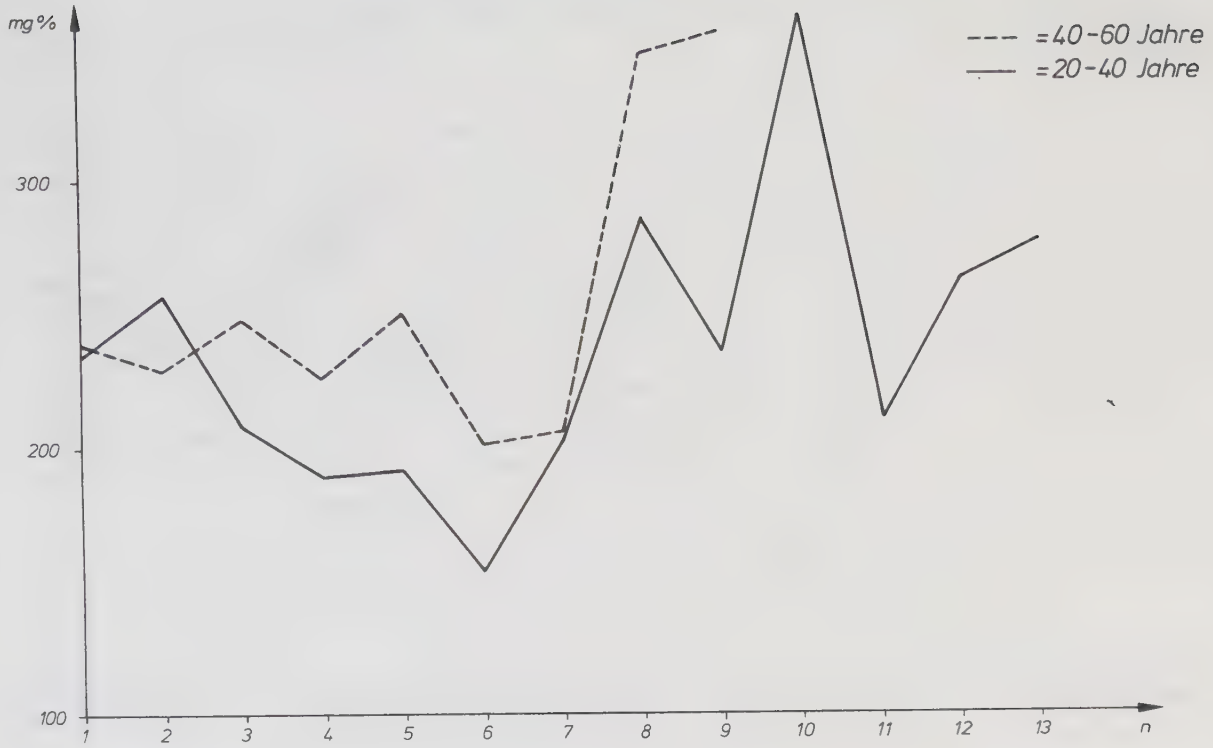
Blutabnahme 2

Geschlechtsspezifität Gesamtcholesterin



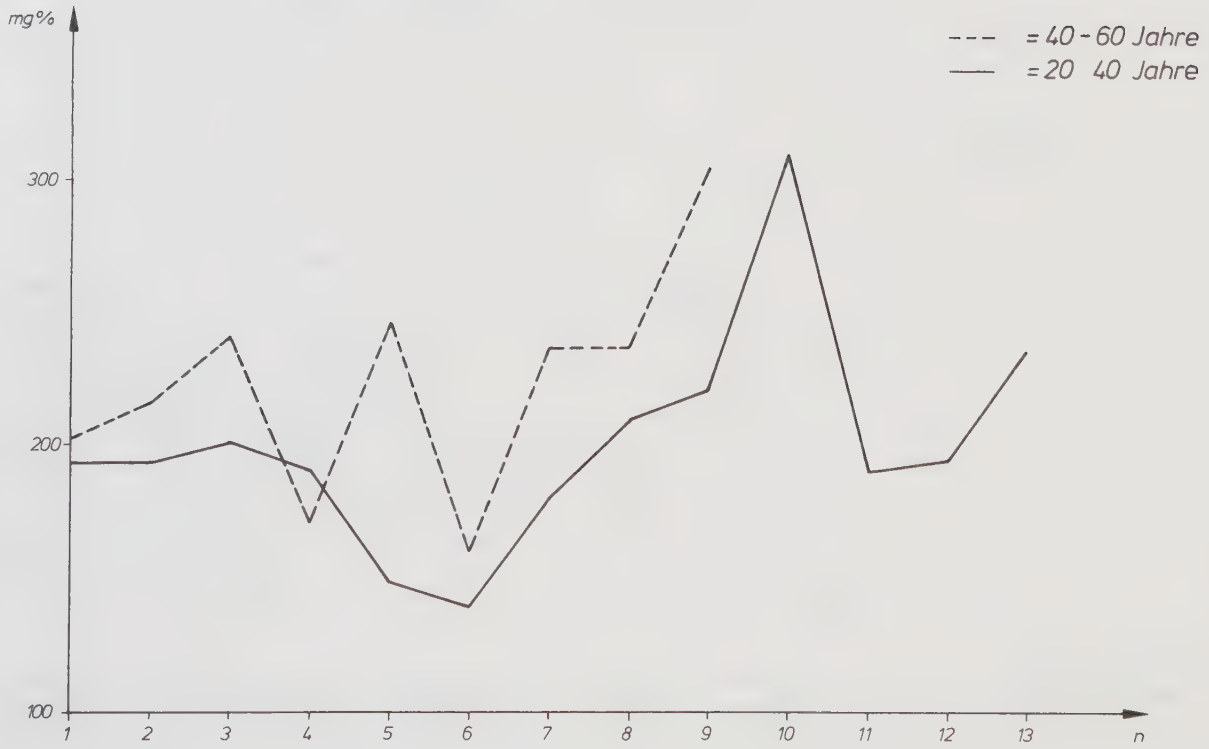
Blutabnahme 3

Phosphatide Altersabhängigkeit



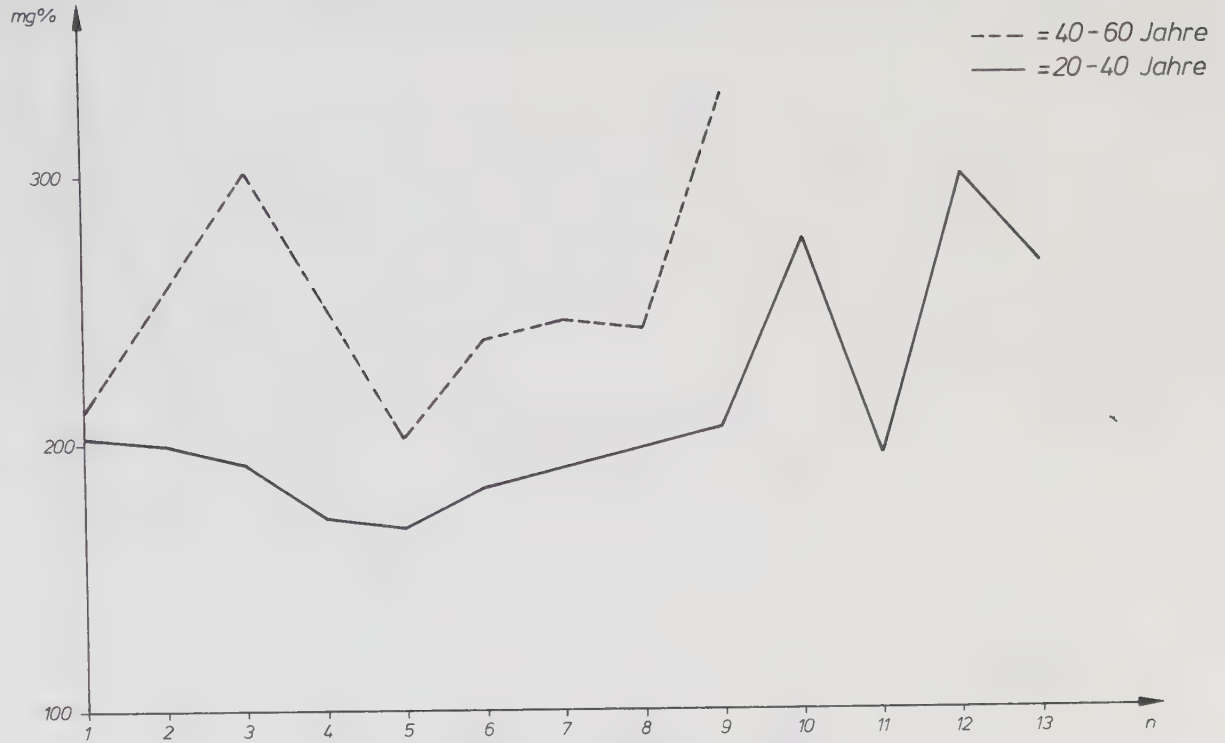
Blutabnahme 1

Phosphatide Altersabhängigkeit

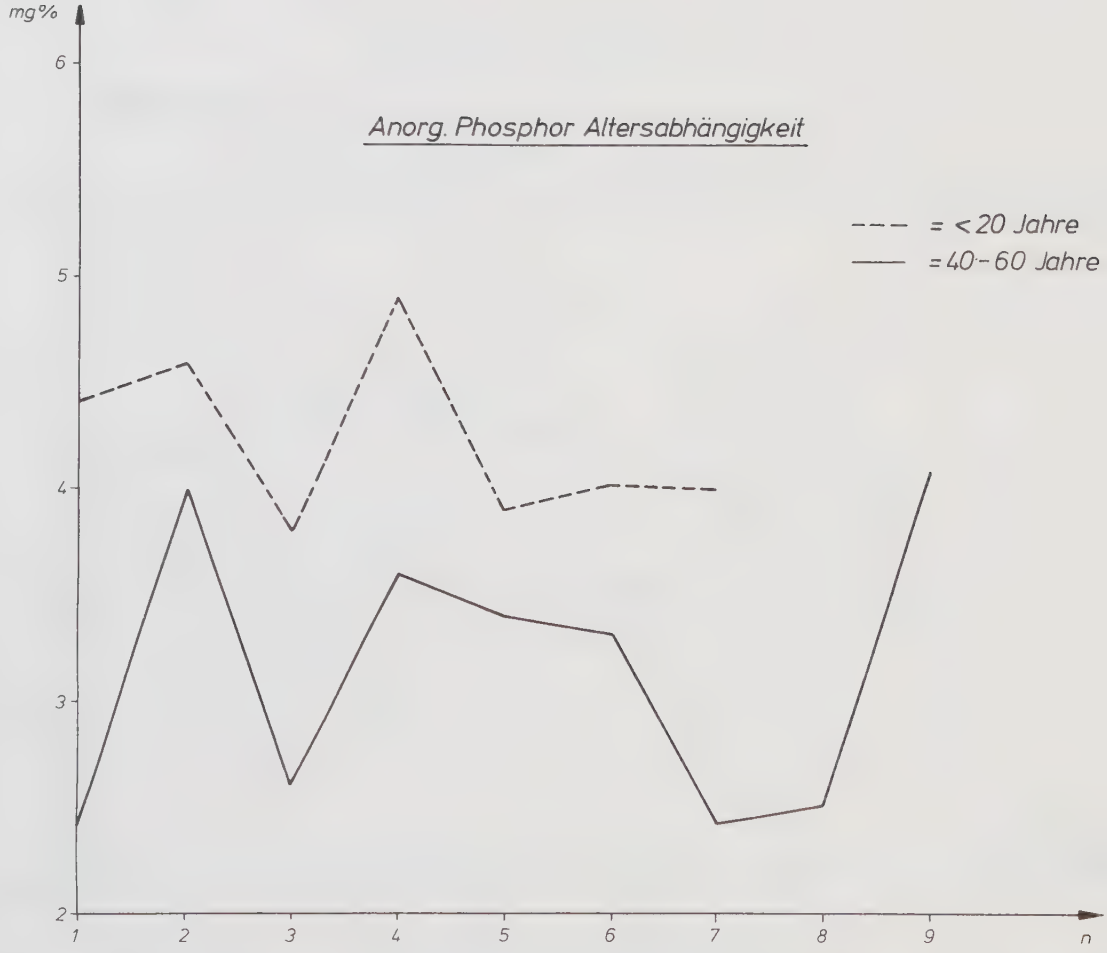


Blutabnahme 2

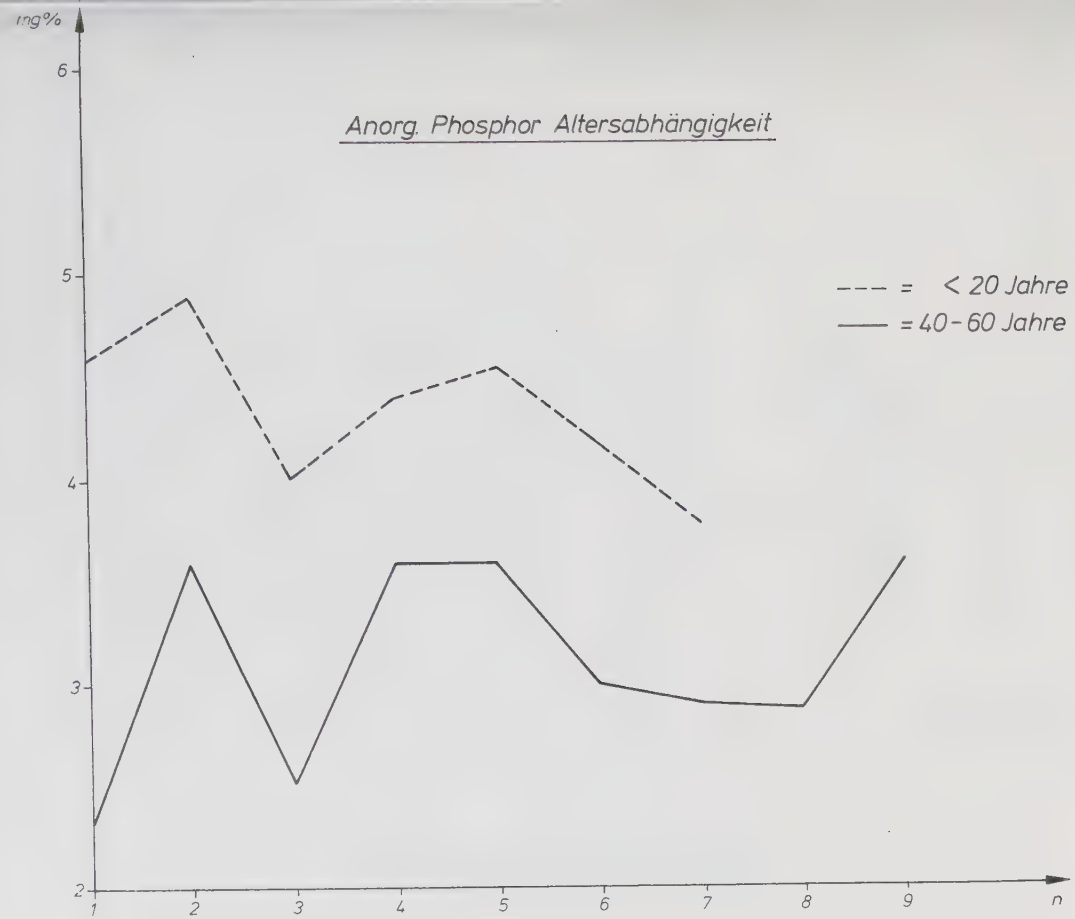
Phosphatide Altersabhängigkeit



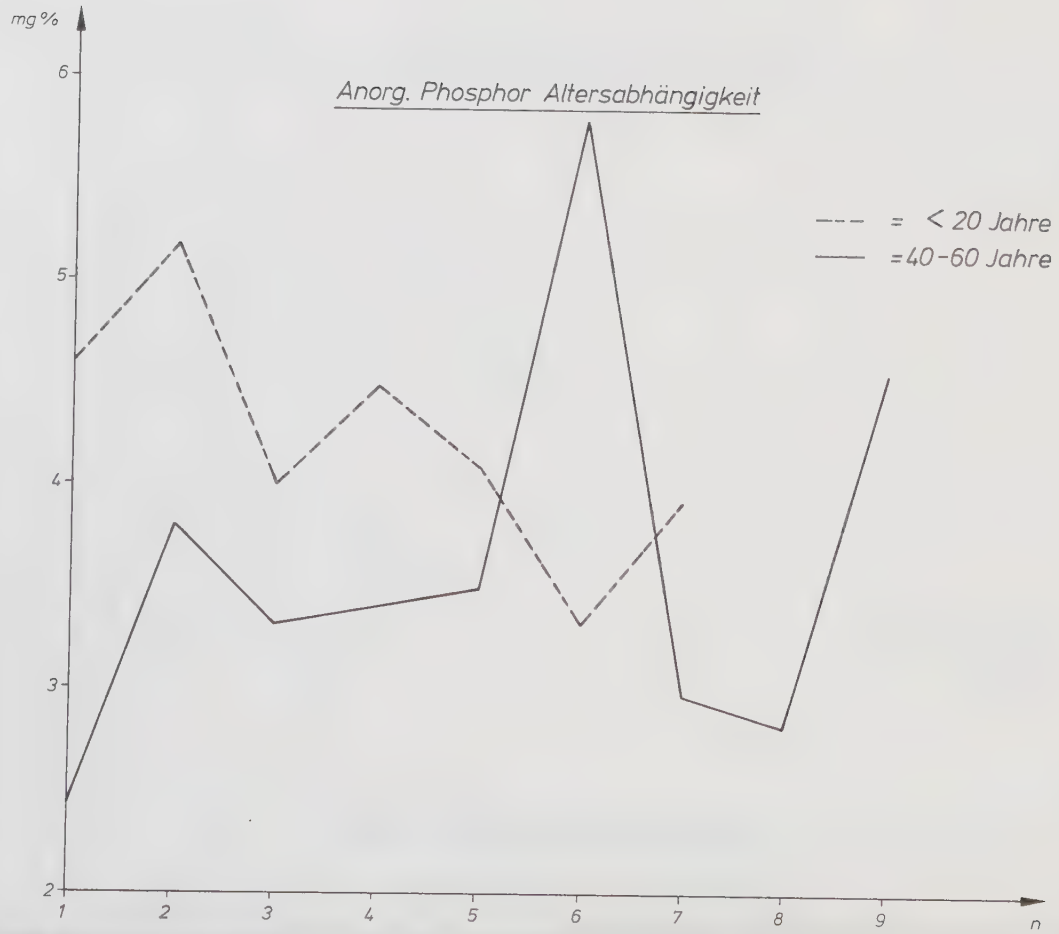
Blutabnahme 3



Blutabnahme 1



Blutabnahme 2



Blutabnahme 3

H. Literaturverzeichnis

1 ALLGEIER, E., PALAS, T., HÜGIN, W.
Flunitrazepam in der Prämedikation am Vorabend und vor dem Eingriff.
in: HÜGIN, W., HOSSLI, G. und GEMPERLE, M.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie.
La Roche, Basel, S. 98 - 110.

2 ARONSON, H.B., F. MAGORA and M. LONDON: The Influence of Droperidol on Blood Viscosity in Man.
Brit. J. Anästh. 42, 1089-1092 (1970)

3 BALI, J.M., J.W. DUNDEE and U.K. BELFAST:
Brit. J. Anästh. 46, 926-933 (1974)

4 BENKE, A., BALOGH, A. und REICH-HILSCHER, B.
in: Der Einfluß von Flunitrazepam auf die Atmung.
Wien.klin.Wschr. 87, S. 656 - 658 (1975)

5 BOCK, H.E.:
Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart (1972)

6 BROSS, W., A. ARONSKI: Neue Mittel in der Prämedikation.
Der Anästhesist 15, 36-37 (1966)

7 BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie.
De Gruyter, Berlin-New York (1973)

8 BURSTEIN, M., SAMAILLE, J.
La Presse Medicale 43, 974, 1958

9 CARLSON, L.A., BALLY P.R.
Inhibition of Lipid mobilization
in: Handbook of Physiology
Sect. 5 Adipose Tissue.
Hrsg. A. E. Renold, G.F. Cahill jr.
Waverly, Baltimore 1965

10 CHAPMANN, D.: Lipide.
Hippokrates, Stuttgart (1973)

11 COLEMAN, A.J., J.W. DOWNING, D.G. MOYES and A. O'BRIEN:
Acute Cardiovascular Effects of Ro 5-4200: A New
Anaesthetic Induction Agent.
S. Afr. Med. J. 47, 382-384 (1973)

12 COOPERMAN, L.H.: Plasma free fatty acid levels during
general anaesthesia and operation in man.
Brit. J. Anästh. 42, 131-136 (1970)

13 DAVENPORT, H.W.: Physiologie der Verdauung.
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York (1971)

14 DE CASTRO, J.: L'utilisation en anesthesiologie du
Ro 5-4200: Premieres observations cliniques.
Ars. Med. 27, 1233 (1972)

15 DIECKMANN, W., FRANK, W. und C. SCHLOTTER
Der Einfluß von Rohypnol auf die Atmung.
aus: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam)
in der Anästhesiologie und Intensivtherapie
Editiones ROCHE, Basel (1976)

16 DOMAGK, G.F.: Biochemie der Leber
in: DOMAGK, G.F., J. EISENBURG, K. KRAMER:
Physiologie des Menschen Bd. 8
Ernährung, Verdauung, Intermediärstoffwechsel.
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1972)

17 DUNDEE, J. W.: Thiopentone and other Thiobarbiturates.
Livingstone (1956)

18 DUNDEE, J. W., G.M. WYANT: Intravenous Anaesthesia.
Churchill Livingstone, Edinburgh and London (1974)

19 EGGSTEIN, M.: Fett-Transport und Fettstoffwechsel.
Med. Mitt. (Melsungen) 39, 7-18 (1965)

20 FISKE, C.H. and SUBARROW: Th colorimetric determination
of phosphorus.
J. Biol. chem. 66, 375 (1925)

21 FLORKIN and STOTZ: Lipid Metabolism, Comprehensive
Biochemistry.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1970)

22 FREUCHEN, J., OSTERGAARD, J., KÜHL, J.B. und MIKKELSEN, B.O.
Reduction of Psychotomimetic Effects of Ketelar
(Ketamine) by Rohypnol (Flunitrazepam)
Acta anaest. Scand. 20, 97-103 (1976)

23 FRIED, R. und J. HOEFLMAYR: Vereinfachte Methode zur Be-
stimmung der veresterten Fettsäuren im Serum.
Klin. Wochenschr. 41, 727-732 (1963)

24 FRITSCH, R. und A.L. VAN ZUYLEN: Neutroleptanalgesie Typ II und ihr Einfluß auf Nierenfunktion und Blutzusammensetzung.
Tierärztl. Wschr. 79, 150-156 (1966)

25 GALETTI, F.: A simplified procedure for the colorimetric determination of serum esterified fatty acids.
Clin. chim. Acta 6, 749-753 (1961)

26 GARATTINI, S., E. MUSSINI, L.O. RANDALL: The Benzodiazepines.
Raven Press, New York (1973)

27 GEIGY, J.R. A.G.
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage (1968)

28 GERHARD, W., R. TESCHKE, H.P. HEY und H. ÖHMIG:
Der Einfluß von Halothane, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide.
Z. prakt. Anästh. und Wiederbel. 6, 352-357 (1971)

29 GESTIN, Y.: Association Flunitrazepam (Ro 5-4200) Phenoperidine en Anesthesiologie carcinologique.
Ann. Anesth. Franc. 14, 425-434 (1973)

30 GOTTSCHALK, L.A., E.P. NOBLE, G.E. STOLZOFF, D.E. BATES, C.G. CABLE, R.L. ULIANA, H. BIRCH and E.W. FLEMING:
Relationships of Chlordiazepoxid Blood Levels to Psychological an Biochemical Responses.
in: The Benzodiazepines. New York Raven Press (1973)

31 GROSS, R., D. JAHN und P. SCHÜLMERICH: Lehrbuch der Inneren Medizin.
F.K. Schattauer, Stuttgart (1969)

32 HAEFELY, W., KULCSAR, A., MÖHLER, H., PIERI, L., POLC, P., SCHAFFNER, R.:
Possible Involvement of GABA in the central Actions of Benzodiazepines.
in: Advances in Biochemical Psychopharmacologie.
New York, Raven Press. (im Druck)

33 HALDEMANN, G., WÜST, HOSSLI, G. und SCHAER, H.
Die Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) als Prämedikation und Anästhetikum auf die Hämodynamik bei kreislaufgesunden Patienten.
Vortrag: Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß.
Bremen (1975)

34 HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.
Thieme, Leipzig (1973)

35 HELLER, W. und J. DURST: Das Verhalten der Serumfette nach schweren Frakturen.
in: Die posttraumatische Fettembolie.
Hrsg.: L. KOSLOWSKI, W. HELLER, J. DURST
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York (1971)

36 HENI, F.: Endokrinium.
in: BOCK, H.E.: Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart (1972)

37 HOEFLMAYR, J. und R. FRIED: Vereinfachte klinisch chemische Laboratoriumsbestimmungen (photometrische Methoden).
Teil 3: Fettsäureester und ß-Lipoproteide.
Th. d. G. 104, 354-358 (1965)

38 HÜGIN, W., FREY, R., MAYRHOFER, O.:
Lehrbuch der Anästhesiologie.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)

39 HÜGIN, W., HOSSLI, G. und GEMPERLE, M.
in: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie.
La Roche, Basel.

40 INTERNATIONALE ANÄSTHESISTENTAGUNG BREMEN: Neue Anästhetika und Kombinationen.
Selecta 49, 4360-4369 (1974)

41 KÄHLER, H.J.: Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetica.
Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart (1967)

42 KALES, A. and M.B. SCHARF: Sleep Laboratory and Clinical Studies of the effects of Benzodiazepines on sleep: Flurazepam, Diazepam, Chlordiazepoxide and Ro 5-4200.
in: The Benzodiazepines
Raven Press New York (1973)

43 KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Thieme Stuttgart 1972

44 KEHRL, H.
Inauguraldissertation aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Tübingen (1975)

45 KING, E.J.: The colorimetric determination of phosphorus.
Biochem. J. 26, 292 (1932)

46 KOECHLIN, B.A., M.A. SCHWARTZ, G. KROL und W. OBERHANSLI: The metabolic fate of C^{14} labeled Chlordiazepoxide in man, in the dog and in the rat.
J. Pharmacol. 148, 399-411 (1965)

47 KORTILLA, K. and LINNOILA, M.:
Amnesic Action of and Skills related Driving after intravenous Flunitrazepam.
Acta anaesth. scand. 20, 160-168 (1976)

48 KUGLER, J., DÖNICKE, A., LAUB, M.
Metabolisch-toxisch verursachte amnestische Episoden.
Münch. med. Wschr. 117, 40, 1585 - 92 (1975)

49 KUNZ, W., G. SCHAUDE, H. SCHIMASSEK, W. SCHMID und M. SIESS: Stimulation of liver growth by drugs. II Biochemical analysis, Vol. VII, of Proceedings of the European Society for the study of Drug Toxicity (1966)

50 KURKA, P.: Klinische Erfahrungen mit Ro 5-4200 in der Anästhesie.
Der Anästhesist 23, 375-381 (1974)

51 KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme Stuttgart (1974)

52 LEFFLER, H.H.: Estimation of Cholesterol im Serum.
Amer. J. clin. Path. 31, 310 (1959)

53 LUTZ, H.: Diazepam zur Operationsvorbereitung.
Der Anästhesist 15, 42-43 (1966)

54 MAGORA, F., C. HERSHKO and H.B. ARONSON: The effect of Electrical Sleep on the Viscosity of Blood.
Brit. J. Anaesth. 42, 1085-1088 (1970)

55 MARCUCCI, F., A. GUAITANI, J. KVETINA, E. MUSSINI and S. GARATTINI: Species Difference in Diazepam Metabolism and anticonvulsant effect. Europ. J. of Pharm. 4, 467-470 (1968)

56 MARTI, W.K.: Bei 1017 Narkosen Benzudiazepinderivat mit Erfolg erprobt. Medical Tribune 10, 46-47 (1975)

57 MENG, H.C.: Changes in Lipid Metabolism under Stress. Z. Anästh. und Wiederbelebung 58, 66-80 (1972)

58 MERIN, R.G.: Myocardial metabolism in the halothane-depressed canine heart. Anaesthesiology 31, 20-29 (1969)

59 MONTI, M.J. and H. ALTIER: Flunitrazepam (Ro 5-4200) and Sleep Cycle in Normal Subjects. Psychopharmacologia 32, 343-349 (1973)

60 MONTI, M.J., M. TRENCHI, F. MORALES and L. MONTI: Flunitrazepam (Ro 5-4200) and Sleep Cycle in Insomniac Patients. Psychopharmacologia 35, 371-379 (1974)

61 MUTSCHLER, F.: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart (1970)

62 OLTHOFF, D. und D. KUNZE: Das Verhalten der Serumphosphatide unter der Wirkung von Muskelrelaxantien. Der Anästhesist 16, 280-282 (1967)

63 OLTHOFF, D. und D. KUNZE: Bestimmung der Cholesterinfraktionen des Serums unter Narkose. Der Anästhesist 17, 33-34 (1968)

64 PEARSON, S., S. STERN and T.H. MC GAVACK: A rapid, acurate method for the determination of Total Cholesterol in Serum. Anal. Chem. 25, 813-814 (1953)

65 PEZOLD, F.A.: Lipide und Lipoproteide im Blutplasma. Springer Berlin - Heidelberg (1961)

66 POLC, P., MÖHLER, H., HAEFELY, W.: The Effect of Diazepam on Spinal Cord Activities: Possible Sites and Mechanisms of Action Naunym Schmiedebergs. Arch. exp. Path. Pharm. 284, 319-337 (1974)

67 PRELLWITZ, W. und E. KOETTGEN: Bestimmung der Lipoproteide des Serums. Ärztl. Lab. 15, 20-27 (1969)

68 PRICE, H.L., H.W. LINDE, H.T. MORSE: Central Nervous Actions of Halothane Affecting the systemic Circulation.
Anesthesiology 24, 770-778 (1963)

69 REICHL, D.: Über den Transport höherer Fettsäuren im Organismus und dessen Regulation.
VEB Gustav Fischer, Jena (1962)

70 RIZZI, R., G. BUTERA: Prime osservazioni su un nuovo benzodiazepinico nell' anestesia generale chirurgica.
Min. Anest. 39, 321-324 (1973)

71 RUDOLPH, P., M. MARTOSCHEK, H.D. WEISHAAR und R. HESSE: Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas- und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie.
Z. prakt. Anästh. und Wiederbelebung 7, 250-262 (1972)

72 SAINT MAURICE, C., J. LEONI, H. ROMANET et P. FRAGER: Utilisation du Ro 5-4200 comme agent d'induction de l'anesthésie en Chirurgie Orthopédique.
Anesth. Anal. Rean. 30, 739-747 (1973)

73 SCHETTLER, G.: Klinische Lipidforschung.
Z. klin. Chem. 1, 6-11 (1963)

74 SCHETTLER, G.: Über Lipoproteide.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 62, 507-511 (1956)

75 SCHLIERF, G.und W. KAHLKE: Fettstoffwechsel.
in: BOCK, H.E.: Pathophysiologie.
Thieme Stuttgart (1972)

76 SCHMID-SCHMIDSFELDEN, O.: Zur Problematik der prä- und postoperativen psychologischen Beeinflussung.
Der Anästhesist 2, 106-109 (1952)

77 SCHÖN, H. und W. ZELLER: Über die Bedeutung erhöhter Serumlipidwerte für die Atherogenese.
Behandlungsmöglichkeiten.
Anhang: 1. Bestimmung der Ges.esterfettsäuren im Serum.
2. Bestimmung des Cholesterins im Serum.
Münchn. med. Wschr. 104, 2433 (1962)

78 SCHWARTZ, M.A., B.A. KOECHLIN, E. POSTMA, S. PALMER, G. KROL: Metabolism of Diazepam in rat, dog and man.
J. Pharmacol. 149, 423-434 (1965)

79 SELYE, H.: Das allgemeine Adaptationssyndrom und die Adaptationskrankheiten.
Die medizinische Welt 1, (1951)

80 SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie.
Thieme Stuttgart (1973)

81 S. SLIJPJEVIC: Erfolg der Prämedikation bei der psychischen Sedierung der Patienten.
Der Anästh. 17, 2, S. 39-42.

82 STERNBACH, L.H.: Chemistry of 1,4-Benzodiazepines and some aspects of the structure-activity relationships.
in: The Benzodiazepines.
Raven Press New York (1973)

83 STÖCKER, L.: Narkose.
Thieme Stuttgart (1972)

84 STOVNER, J., R. ENDRESEN and A. ÖSTERUD: Intravenous Anaesthesia with a New Benzodiazepine Ro 5-4200.
Acta Anästhesiol. Scand. 17, 163-169 (1973)

85 TEPPERMANN, J.: Physiologie des Stoffwechsels und des Endokriniums.
F.K. Schattauer Stuttgart - New York (1972)

86 TESCHKE, R., H.P. HEY, W. Gerhard und H. ÖHMIG:
Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration des Cholesterins.
Z. prakt. Anästh. und Wiederbelebung 23,
45-51 (1971)

87 THANNHAUSER, J.S.: Lipidoses.
Grune, Stratton, New York u. London 3rd ed. 1958
Referiert: Eggstein, M., Med. und Ernähr. 2 (1961) 1

88 UNGERER, M.J., F.R. ERASMUS: Evaluation of a new benzodiazepine, Flunitrazepam (Ro 5-4200) as an anaesthetic induction agent.
S. Afr. Med. J. 47, 787-797 (1973)

89 VAN DYKE, R.A.: Halothane and drug metabolism
Anesthesiology, 35, 235-240 (1971)

90 VONTIN, H., J. GRUBICIC, W. HELLER, R. SCHORER:
Die Anwendung von Ro 5-4200 zur Prämedikation.
Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß Bremen (1975) im Druck

91 VONTIN, H., W. HELLER, R. SCHORER: Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über Ro 5-4200 und Kombinationen mit Analgetika.
Ro 5-4200 Symposion Basel (1975) im Druck

92 VONTIN, H.: Entwicklung der Analgosedierung Rohypnol - Symposion, Berlin (unveröffentlicht)

93 VONTIN, H.: Analgosedierung und Ataranalgesie.
Neue Möglichkeiten der Anästhesie mit dem Hypnoticum Rohypnol (Ro 5-4200)
Zentraleuropäischer Kongreß für Anästhesie, Bremen 1975

94 VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:
Untersuchungen des Kohlehydratstoffwechsels der arteriovenösen PO_2-Differenz und des arteriellen Blutdrucks bei der Anwendung von Rohypnol (Ro 5-4200)
Zentraleuropäischer Anästhesiekongreß Bremen (1975)

95 WATSON, D.: A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin. chim. Acta 5, 637-643 (1960)

96 WEIS, K.H.: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.
in: Einfluß der Narkose auf den postoperativen Verlauf.
F.K. Schattauer Stuttgart (1968)

97 WICKSTRÖM, E.: Double-blind Study of Flunitrazepam (Ro 5-4200) and Mandrax.
Der Anästhesist 23, 90-92 (1974)

98 ZAK, B.: Rapid Estimation of free and total Cholesterol.
Amer. J. clin. Path. 31, 310 (1959)

99 ZILVERSMIT, D.B.: Microdetermination of phospholipids by trichloracetic acid precipitation.
J. lab. clin. Med. 35, 155 (1950)

100 ZÖLLNER, N.: Die Normalwerte der Plasmalipoide.
Dtsch. med. Wschr. 84, 386-392 (1959)

101 ZÖLLNER, N. und K. KIRSCH: Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillinreaktion.
Z. ges. exp. Med. 135, 545 (1962)

Lebenslauf

Am 9.7.1948 wurde ich, Stephan Keller, als Sohn des Eberhard Keller und der Katharina Keller, geborene Helmrich, in Schwäbisch Hall geboren.

Von März 1955 bis März 1959 besuchte ich die Grundschule in Schwäbisch Hall-Hessental.

Danach wechselte ich in das Gymnasium bei St. Michael in Schwäbisch Hall über, wo ich im Sommer 1967 das Abitur ablegte.

Von Oktober 1967 bis März 1969 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab.

Im WS 69/70 und SS 70 studierte ich in Tübingen Biologie.

Vom WS 70/71 bis SS 76 studierte ich Zahnmedizin.

Abgelegte Prüfungen: Vorphysikum: 11.10.1971
Physikum: 06.04.1973
Staatsexamen: 10.12.1975.

Seit 1. April 1976 bin ich Assistent in der Abteilung für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten im Evangelischen Diakonie-Krankenhaus in Schwäbisch Hall.

Druck: L. Spengler Neustetten-Remmingsheim